

**Die Prognose der Agranulozytose unter
besonderer Berücksichtigung der
Corticosteroid-Therapie**

Necib Khaffaf

1973

Aus der Medizinischen Fakultät der Universität München

Die Prognose der Agranulozytose
unter besonderer Berücksichtigung
der Corticosteroid-Therapie

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Necib Khaffaf

aus

Kurdistan

1973



Gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof.Dr.med. H. Begemann

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. med. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 31.7.1973

InhaltsverzeichnisSeite

Einleitung	1 - 9
Eigene Untersuchungen	
Geschlecht, Verlaufsform, Alter	10 - 32
Einteilung nach der Verlaufsform und dem Geschlecht	10
Letalität bei der Agranulozytose	10
Letalität in Abhängigkeit vom Geschlecht	10
Letalität in Abhängigkeit von der Verlaufsform	10
Altersverteilung	13
2. Dezennium	14
3. Dezennium	14 - 15
4. Dezennium	15
5. Dezennium	15 u. 18
6. Dezennium	18
7. Dezennium	21
8. Dezennium	21
9. Dezennium	24
Diskussion	33 - 38
Die Veränderungen des weißen Blutbildes im peripheren Blut	39 - 69
1) Granulozyten	39 - 56
2) Eosinophile Zellen	57 - 63
3) Basophile Zellen	63 - 64
4) Lymphozyten	64 - 67
5) Monozyten	68 - 69

II

	<u>Seite</u>
Die Veränderungen der Erythrozytenzahlen mit und ohne Beeinträchtigung der Thrombozytenzahlen im peripheren Blut	70 - 78
Die Veränderungen der Thrombozytenzahlen mit und ohne Beeinträchtigung der Erythrozytenzahlen im peripheren Blut	79 - 87
Diskussion	88 - 93
Der Knochenmarksbefund bei der Agranulozytose	94 - 96
Diskussion	97 - 99
Die Agranulozytose auslösende Ursache	100 - 101
Diskussion	102 - 109
Die Letalität mit und ohne Corticosteroid-Therapie	110 - 113
Diskussion	114 - 122
Katamnese	123 - 128
Diskussion	129 - 131
Zusammenfassung	132 - 135
Literaturverzeichnis	136 - 147

Einleitung

Werner SCHULTZ hat 1922 über ein akut verlaufendes, hochfieberhaftes Krankheitsbild mit gangränösen, nekrotisierenden Prozessen und abnormer Leukozytopenie bei völligem Fehlen der Granulozyten und ohne Anämie und hämorrhagische Diathese berichtet. Es handelte sich um 5 Frauen im Alter von 38 bis 61 Jahren, die alle innerhalb von 3 bis 14 Tagen ad exitum kamen. Er schlug den Namen "Agranulozytose" vor.

FRIEDEMANN machte eine ähnliche Beobachtung und sprach von Angina agranulocytotica (MINNIGERODE) und stellte pathogenetisch die Blutbildveränderungen unter anderem als eine Folge der Angina hin.

W. SCHULTZ vertrat die Ansicht, daß es sich bei der Agranulozytose um eigenartige Defekte mit Knochenmarksschädigung handele, wobei nur das myeloische System allein betroffen sei.

Über Schädigung des myeloischen Systems wurde schon früher von zahlreichen Autoren (DEUSSING 1918, MARCHAND 1913, SCHWARZ 1904, STURSEBERG 1912, TÜRK 1907 u.a.) berichtet. Hier ist insbesondere auf die interessanten Ausführungen von TÜRK (1907) "über septische Krankheitsbilder mit Verkümmern des Granulozytensystems und tödlichem Ausgang" hinzuweisen. Als Ursache stellte er eine primäre Hypoplasie des Knochenmarks in den Vordergrund.

Bereits Anfang der dreißiger Jahre wurde die Rolle der verabreichten Medikamente bei der Auslösung der Agranulozytose beobachtet. Als erstes wurde man auf den Zusammenhang zwischen Amidopyrin-Einnahme und Ausbruch einer Agranulozytose aufmerksam (KRACKE, DE VRIES). Diese Beobachtung wurde durch Belastungsversuche mit Pyramidon bestätigt (BOCK

1935, MADISON u. SQUIER 1934, PLUM 1935, ROHR 1935 u.a.).

Pathogenetisch faßten BOCK u. ROHR die Agranulozytose als allergisches Krankheitsbild und das Knochenmark als Schockorgan auf. Diese Meinung wurde später von anderen Autoren auch vertreten (EISLER 1937 u.a.). Zusätzlich zum Amidopyrin (MOESCHLIN 1962) wurden immer neue Medikamente entdeckt, die eine allergische Agranulozytose auslösen können. 1952 gelang es MOESCHLIN u. WAGNER im Serum der Agranulozytose-Pat. nach Pyramidon Leukozytenagglutinine nachzuweisen.

Außer der medikamentös ausgelösten allergischen Agranulozytose (BAEYER 1936, BOCK 1935, ROHR 1936 u.a.) gibt es auch Fälle, bei denen die Ätiologie völlig im dunklen bleibt. Später wird auf die Einzelheiten eingegangen und insbesondere die medikamentös-allergische Agranulozytose ausführlich besprochen.

Während es sich anfangs bei den beschriebenen Agranulozytose-Fällen vornehmlich um Pat. zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr handelte, wurde später zahlreich über Agranulozytosen im Kindesalter berichtet (AMBS, BIREN, FRANZ u. LANGE 1964, ELTZ u. BRAUN 1959, HITZIG 1963, RASKA 1964, STAMM, SIEBENMANN, BIGLER u. FLURY 1965, VAHLQUIST u. VERNEHOLT 1966 u.a.).

In einer interessanten Arbeit von VAHLQUIST (1966) werden die Agranulozytosen eingeteilt und die einzelnen Formen besprochen. RASKA beschrieb 1964 den Fall eines 3 Jahre alten Mädchens mit infantiler genetischer Agranulozytose nach Kostmann, wobei gleichzeitig eine beiderseitige Cataracta nuclearis und perinuclearis festgestellt wurde.

Während die Agranulocytosis infantilis hereditaria Kostmann, die offensichtlich in den ersten Lebenswochen manifest wird (VAHLQUIST), einen regelmäßig zum Tode führenden rezessiv vererbten Typ darstellt, gibt

es auch einen mäßig ausgeprägteren, 1959 von HITZIG beschriebenen, dominant vererbten Typ. Erwähnenswert ist die Veröffentlichung von STALM, SIEBENMANN, BIGLER u. FLURY über die connatale Agranulozytose, wobei als Ursache in einem Fall Amidopyrin und im zweiten Fall Sulfisazazol-Behandlung in Betracht gezogen wird.

In den letzten Jahren sind mehrere Arbeiten über Agranulozytose bzw. Granulozytopenie erschienen, bei denen gleichzeitig eine Hypo- bzw. Agammaglobulinämie bestand (BAUER, GOEBEL u. KOFFROTH 1967, HAUSMANN 1961, KOCH, SCHULTZE u. SCHWICK 1961, KOCH u. SCHWICK 1965, KOLTAY, DUX, BACKHAUSZ u. MOLNAR 1960, KREPLER, STEFFEN, PECKER u. TIMPEL 1965, OLBBING 1964, THIELE u. FRENZEL 1967). Auch familiär aufgetretene Agranulozytosen bzw. Granulozytopenien sind mehrmals veröffentlicht worden (BÖRNER u. LENARD 1966, HERMANN 1962, HITZIG 1959 u.a.).

HERMANN beschrieb 1962 die Agranulozytose bei Mutter und Tochter. BÖRNER u. LENARD (1966) beobachteten Granulozytopenie und cyclische Agranulozytose mit sich alle 3 Wochen wiederholenden Phasen in einer Familie.

Erwähnenswert ist noch die Veröffentlichung von THIELE u. FRENZEL (1967), in der sie eine Agranulozytose bei einem Pat. beschrieben, bei dem auch ein Thymom sowie eine Hypogammaglobulinämie bestand. Außer Medikamente als auslösende Ursache kann eine allergische Agranulozytose auch nach Infekten entstehen (BOCK, PETRIDES u.a.). Diese ist zu unterscheiden von einer Leukozytopenie, die bei Infektionen infolge toxischer Schädigung wie z.B. bei Thyphus abdominalis, Pneumonie, Sepsis etc. entsteht.

Im Gegensatz zu den allergisch bedingten Agranulozytosen, die dosisunabhängig sind, ist bei toxischen Granulozytopenien Menge und Dauer des verabreichten schädigenden Agens das wichtigste Merkmal. Hierbei treten toxische Schädigungen des Knochenmarks auf. Je länger also der betreffende Organismus der Noxe ausgesetzt ist, desto ausgeprägter ist die Leukozytopenie. Hierzu gehören Leukozytopenien nach Bestrahlung, zytostatische Behandlung (WENDT, KAPPLER, BURCKHARDT u. BOHLE 1967) und eine Reihe von chemischen Substanzen.

Da es fließende Übergänge gibt, ist die Unterscheidung zwischen einer allergischen und einer toxischen Schädigung nicht immer möglich.

HARTL u. RÜDRICH berichteten 1967 über einen Fall von Agranulozytose bei infektiöser Mononukleose. Hierbei handelte es sich um eine typische medikamentös-allergische Agranulozytose, die im Verlaufe der Behandlung entstanden und nach Absetzen der verdächtigen Medikamente abgeklungen und in Heilung übergegangen ist.

Zu erwähnen ist auch der Agranulozytose-Fall von BAUER (1961), bei dem als Komplikation eine bakterielle Meningitis aufgetreten war.

Gelegentlich kann eine aleukämische Leukose eine Agranulozytose vortäuschen und deshalb diagnostische Schwierigkeiten machen (SENN 1964, IRIBILLA 1967). Aber auch im Falle einer typisch allergischen Pyrimidon-Agranulozytose mit einem protrahierten Verlauf kann man auf diagnostische Probleme stoßen (KILIAN, MARTIN u. SPIELMANN 1958).

Im Rahmen dieser Arbeit sollte die Prognose der Agranulozytose untersucht werden. Die Letalität dieser Krankheit wurde in Abhängigkeit von Geschlecht, Verlaufsform und Alter ermittelt. Insbesondere wurde die Letalität bei Patienten mit bzw. ohne zusätzliche Corticosteroid-Behandlung untersucht und gegenübergestellt. Es sollte dadurch festgestellt werden, ob die Prognose der allergischen Agranulozytose durch eine zusätzliche Corticosteroid-Therapie günstig beeinflusst werden kann. Es wurde außerdem durch katamnestische Erhebungen die Spätprognose der seinerzeit aus der stationären Behandlung entlassenen Patienten untersucht. Dabei wurden auch insbesondere Agranulozytose-Rezidive berücksichtigt.

Um aussagekräftige Ergebnisse erzielen zu können, untersuchten wir eine relativ große Anzahl von Patienten. Hierfür wurden freundlicherweise Krankenunterlagen aus den Jahren 1954 bzw. 1955 bis einschließlich 1965 von 18 Medizinischen Kliniken bzw. Abteilungen aus der Bundesrepublik Deutschland, der Deutschen Demokratischen Republik und Österreich zur Verfügung gestellt.

Fälle

1) I. Med.Abt. des Städt. Krankenhauses Schwabing	}	35
2) II. Med.Abt. des Städt. Krankenhauses Schwabing		
3) I. Med. Universitätsklinik München		8
4) Med.Abt. des Städt.Krankenhauses München am Biederstein		13
5) Med.Abt. des Städt. Krankenhauses München-Oberföhring		7
6) Med. Universitäts-Klinik Freiburg i.Br.		12
7) I. Med. Universitätsklinik Westend, Berlin		15
8) II. Med. Universitätsklinik Westend, Berlin		9
9) Med.Abt. des Städt.Krankenhauses Martin-Luther, Berlin		7

	<u>Fälle</u>
Übertrag	106
10) II. Med. Klinik des Städt.Krankenhauses Moabit, Berlin	2
11) I. Med.Abt. des Städt. Krankenhauses Virchow, Berlin	26
12) II.Med.Abt. des Städt. Krankenhauses Virchow, Berlin	
13) I. Med. Universitätsklinik Charité, Berlin	16
14) II.Med. Universitätsklinik Charité, Berlin	9
15) Med. Universitätsklinik, Rostock	29
16) Med. Universitätsklinik, Leipzig	21
17) I. Med. Universitätsklinik, Halle	15
18) Med. Klinik des Hanusch-Krankenhauses, Wien	<u>16</u>
	240

Bei der Auswahl der Fälle wurden nur diejenigen berücksichtigt, die unter der Diagnose "Agranulozytose" registriert worden sind. Vorwiegend handelt es sich um die medikamentös-allergische Agranulozytose, desweiteren um eine Anzahl von Fälle unklarer Ursache sowie um eine kleine Anzahl, bei denen Infekte als Ursache angegeben wurden.

Die sogenannten symptomatischen bzw. Begleit-Agranulozytosen wurden im Rahmen dieser Arbeit nicht berücksichtigt.

Im einzelnen wurde folgendes festgestellt:

Die Art und Häufigkeit der Verlaufsformen. Bei der Art der Verlaufsformen wurden die in den Krankengeschichten gemachten Angaben berücksichtigt.

Die Häufigkeit der Agranulozytose bei den beiden Geschlechtern.

Die Altersverteilung bei der Agranulozytose.

Die Häufigkeit des Geschlechtes unter Berücksichtigung der Verlaufs-

form und des Alters.

Die Ermittlung der Letalität im einzelnen in Abhängigkeit von allen obengenannten Faktoren.

Für die Errechnung der absoluten Zahlen der einzelnen Zellformen des weißen Blutbildes, wie Granulozyten, eosinophile Zellen, basophile Zellen, Lymphozyten und Monozyten, wurde die niedrigste Gesamtleukozytenzahl gewählt. Die Letalität wurde unter Berücksichtigung der vorhandenen absoluten Zahlen der einzelnen Zellformen im peripheren Blut ermittelt. Darüber hinaus wurden die absoluten Granulozytenzahlen im peripheren Blut bei der letzten Kontrolle, kurz vor der Entlassung bei der überlebenden Pat. Gruppe und kurz vor dem Tod bei der gestorbenen Pat. Gruppe, unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Art des Krankheitsverlaufes ermittelt.

Bei der Errechnung der absoluten Granulozytenzahlen im peripheren Blut wurden die Patienten in 5 Hauptgruppen geteilt:

1. Gruppe keine Granulozyten im peripheren Blut
2. Gruppe mit absoluten Granulozyten im peripheren Blut unter 100/cmm
3. Gruppe zwischen 100 - 500 Granulozyten pro cmm
4. Gruppe zwischen 500 - 1.000 Granulozyten pro cmm
5. Gruppe zwischen 1.000 - 2.000 Granulozyten pro cmm

Bei der Kontrolle des peripheren weißen Blutbildes wurden die absoluten Granulozytenzahlen bei den einzelnen Patienten errechnet und diese in 3 Gruppen geteilt.

1. Gruppe mit absoluten Granulozyten im peripheren Blut unter 2.000/cmm

2. Gruppe mit absoluten Granulozyten im peripheren Blut zwischen 2.000 - 7.000/cmm
3. Gruppe mit absoluten Granulozyten im peripheren Blut über 7.000/cmm

Bezüglich der eosinophilen Zellen haben wir die Pat. in 4 Gruppen geteilt:

- 1) Keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut
- 2) Eosinopenie: unter 80 eosinophile Zellen/cmm im peripheren Blut
- 3) Normale eosinophile Zellen zwischen 80 - 360/cmm im periph. Blut
- 4) Eosinophilie: über 360 eosinophile Zellen/cmm im peripheren Blut

Hinsichtlich der absoluten basophilen Zellzahlen im peripheren Blut wurden die Patienten in 3 Gruppen geteilt:

- 1) Keine basophilen Zellen im peripheren Blut
- 2) Basophile Zellen unter 50/cmm im peripheren Blut
- 3) Basophilie: Zellen über 50/cmm im peripheren Blut

Um festzustellen, ob und inwieweit die Erythro- bzw. Thrombozytopoese bei der allergischen Agranulozytose sekundär beeinträchtigt wird, wurden die Patienten wie folgt eingeteilt:

Mit Erythrozytenzahlen im peripheren Blut über 4,0 Mill./cmm

zwischen 3,5 - 4,0 Mill./cmm

zwischen 3,0 - 3,5 Mill./cmm

zwischen 2,0 - 3,0 Mill./cmm

unter 2,0 Mill./cmm

bzw. normale Thrombozytenzahlen (über 150.000 Thrombozyten/cmm im peripheren Blut)

Die Patienten mit Thrombozytopenie wurden in 2 Gruppen geteilt:

Thrombozyten zwischen 100.000 - 150.000/cmm im peripheren Blut

Thrombozyten unter 100.000/cmm im peripheren Blut.

Auch gleichzeitige Beeinträchtigung der Erythro- sowie Thrombozytopoese wurde berücksichtigt.

Thrombozytenzahlen im peripheren Blut über 400.000/cmm wurden unter Thrombozytosen erfaßt.

Die Knochenmarksbefunde wurden zusammengestellt und die Letalität unter Berücksichtigung der einzelnen Knochenmarksbilder ermittelt.

Die Patienten wurden nach den angegebenen Medikamenten, insofern sie als auslösende Ursache für die allergische Agranulozytose bekannt waren, in Gruppen zusammengefaßt unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Verlaufsformen.

Die Letalität wurde ohne bzw. mit gleichzeitiger Corticosteroid-Therapie ermittelt und gegenübergestellt.

Bei den katamnestischen Erhebungen wurden die Patienten unter Berücksichtigung der Agranulozytose-Rezidive in 2 Gruppen zusammengefaßt.

Es ist darauf hinzuweisen, daß der Begriff "Überlebende", der in dieser Arbeit häufig verwandt wird, im Grunde genommen nur bei der akuten Verlaufsform der Agranulozytose zutrifft. Der Einfachheit halber haben wir denselben Begriff auch für die chronische und cyclische Verlaufsform genommen. Er bezieht sich nur auf die Pat., die bei der letzten stationären Behandlung nicht gestorben sind.

<u>Abkürzungen:</u>	Agr.	= Agranulozytose
	Pat.	= Patienten
	Dez.	= Dezennium

Eigene Untersuchungen

Einteilung nach der Verlaufsform und dem Geschlecht:

Von den 240 Pat. waren 182 (75,8%) Frauen und 58 (24,1%) Männer.

Von den 240 Agr.-Fällen gehörten 183 (76,2%) der akuten, 52 (21,6%) der chronischen und nur 5 (2,08%) der cyclischen Verlaufsform an (s.Abb.3).

Zu der akuten Form gehörten 133/183 (72,6%) Frauen und 50/183 (27,3%) Männer. Bei der chronischen Form überwogen die Frauen mit 44/52 (84,6%) gegenüber 8/52 (15,3%) Männer (s.Abb.1).

Bei den 5 Fällen der cyclischen Agr. handelte es sich nur um Frauen.

Pat.
100%

80%

60%

40%

20%

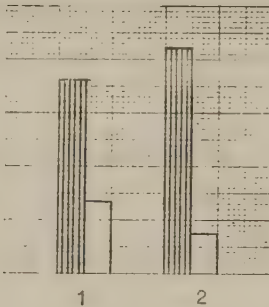


Abb. 1

Das Verhältnis Frauen  zu Männer 
(in Prozent)

- 1 (linke Säulen) bei der akuten Verlaufsform
2 (rechte Säulen) bei der chronischen Verlaufsform

Die Letalität bei der Agranulozytose:

155/240 Pat. (64,5%) haben die Krankheit überlebt und 85/240 (35,4%) sind gestorben.

a) Abhängigkeit vom Geschlecht

Von den 182 Frauen haben 120 (65,9%) die Krankheit überlebt und von den 58 Männern 35 (60,3%).

b) Abhängigkeit von der Verlaufsform

Bei der akuten Verlaufsform haben 116/183 Pat. (63,3%) die Krankheit überlebt, mit dem chronischen Verlauf 36/52 Pat. (69,2%) und mit dem cyclischen Verlauf 3/5 Pat. (60%) (s. Abb. 3).

c) Abhängigkeit von Geschlecht und Verlaufsform

Von 133 Frauen mit der akuten Verlaufsform überlebten 86 (64,6%), von 44 Frauen mit der chronischen Form überlebten 31 (70,4%) und von 5 Frauen mit der cyclischen Verlaufsform überlebten 3 (60%) (s. Abb. 2).

Von 50 Männern mit der akuten Form überlebten 30 (60%) und 20 (40%) sind gestorben. Von 8 Männern mit der chronischen Verlaufsform überlebten 5 (62,5%) und 3 (37,5%) sind gestorben.

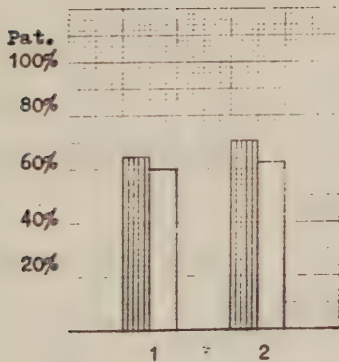


Abb. 2

Überlebende Frauen  und
überlebende Männer  (in Prozent)

1 (linke Säulen) bei der akuten
2 (rechte Säulen) bei der chronischen

Verlaufsform

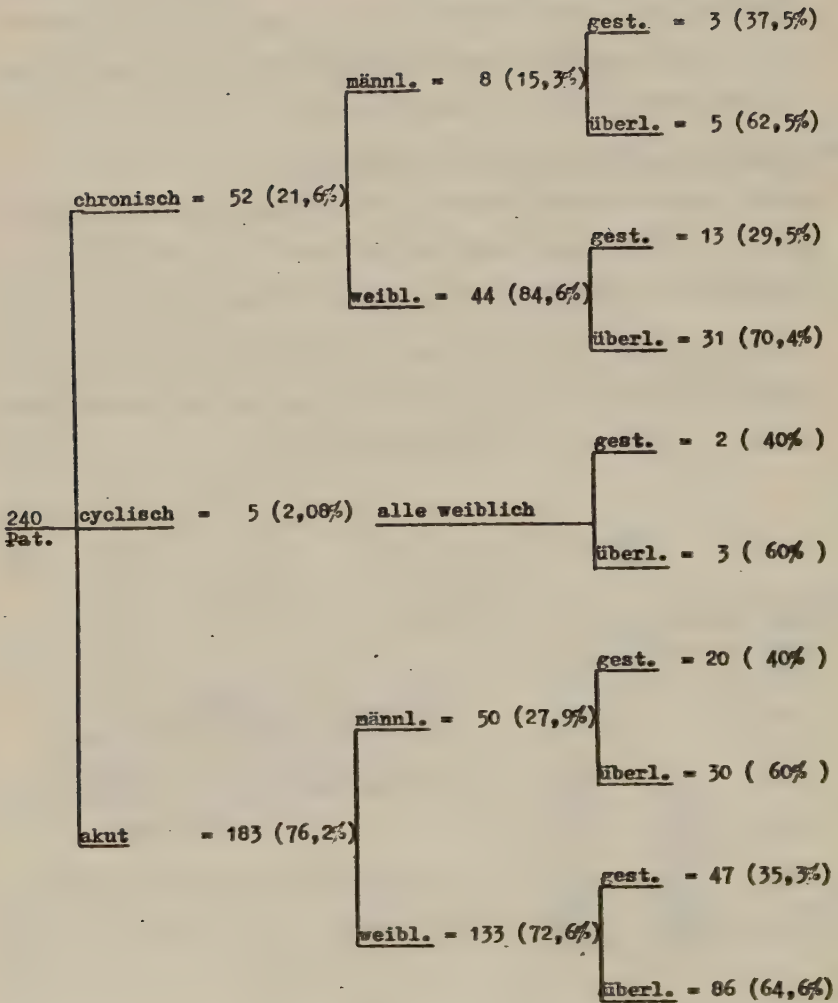


Abb. 3 Verlaufsform, Geschlechtsverteilung und Letalität bei der Agranulozytose

Altersverteilung:

Von den 240 Fällen waren 6 Pat. (2,5%) im 2. Dezennium erkrankt, wobei der jüngste Patient 15 Jahre alt war. 16/240 Pat. (6,6%) gehörten dem 3. Dez. an. Im 4. Dez. waren 17/240 Pat. (7,1%) erkrankt. Im 5. Dez. ließen sich 47/240 Pat. (19,6%) erfassen, im 6. Dez. 72/240 Pat. (30%) und im 7. Dez. 56/240 Pat. (23,3%). Im 8. Dez. verringerte sich die Krankheitshäufigkeit, und es ließen sich nur noch 22/240 Fälle (9,1%) registrieren. Im 9. Dez. waren lediglich 4/240 Pat. (1,6%) erkrankt, wobei der älteste Pat. 82 Jahre alt war (s. Tab. 1 u. Abb. 12a auf Seite 25).

2. Dezennium	6 Pat.	-	2,5%
3. Dezennium	16 Pat.	-	6,6%
4. Dezennium	17 Pat.	-	7,1%
5. Dezennium	47 Pat.	-	19,6%
6. Dezennium	72 Pat.	-	30,0%
7. Dezennium	56 Pat.	-	23,3%
8. Dezennium	22 Pat.	-	9,1%
9. Dezennium	<u>4 Pat.</u>	-	<u>1,6%</u>
	240 Pat.	-	99,8%

Tabelle 1 Anzahl der Agranulozytose-Fälle in den verschiedenen
Dezennien

2. Dezennium (6 Pat.)

Es handelte sich um 5/6 Frauen (83,3%) und um einen Mann (16,6%). Der männliche Pat. und eine Frau, die beide die Krankheit überlebten, gehörten der akuten Verlaufsform an, während die vier übrigen Frauen die chronische Verlaufsform durchmachten. Zwei von ihnen sind gestorben. (s. Abb. 4 u. Abb. 12-19 auf Seite 25-32).

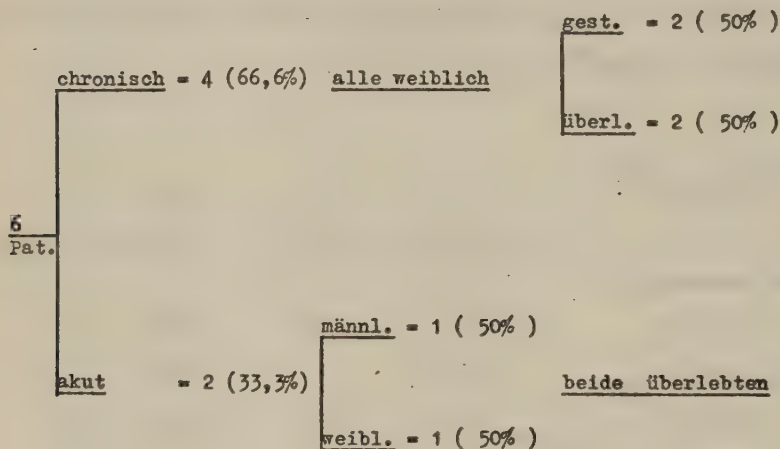


Abb. 4 Verlaufsform, Geschlechtsverteilung und Letalität im 2. Dezennium

3. Dezennium (16 Pat.)

12/16 Pat. (75%) waren weiblich und 4/16 (25%) männlich.

10 Pat. (62,5%) machten eine akute, 4/16 Pat. (25%) eine chronische und

2/16 Pat. (12,5%) eine cyclische Verlaufsform durch (s. Abb.5, Seite 16).

Bei 7/12 Frauen (58,3%) verlief die Krankheit akut, bei 3/12 (25%) chronisch und bei 2/12 (16,6%) cyclisch.

12/16 Pat. (75%) überlebten die Krankheit und 4/16 Pat. (25%) sind gestorben.

9/12 (75%) Frauen überlebten und 4/12 (25%) sind gestorben.

3/4 (75%) Männer überlebten und 1/4 (25%) sind gestorben.

8/10 Pat. (80%) mit der akuten Verlaufsform und 3/4 Pat. (75%) mit der chronischen überlebten die Krankheit (s. Abb.5, Seite 16 u. Abb. 12-19, Seite 25 - 32).

4. Dezennium (17 Pat.)

11/17 Pat. (64,7%) gehörten zur akuten, 5/17 Pat. (29,4%) zur chronischen und ein Pat. (5,8%) zur cyclischen Verlaufsform. Insgesamt gehörten 13/17 Pat. (76,4%) zum weiblichen Geschlecht, davon lag bei 7/13 Pat. (53,8%) die akute Verlaufsform, bei 5/13 Pat. (38,4%) die chronische und bei einer Patientin (7,6%) die cyclische Verlaufsform vor. Die 4/17 männlichen Pat. (23,5%) machten alle die akute Verlaufsform durch. 7/17 Pat. (41,1%) sind gestorben.

8/13 Frauen (61,5%) überlebten und 5/13 (38,4%) sind gestorben. Von den 4 Männern überlebten 2 (50%).

Von den 11 Pat. mit dem akuten Verlauf überlebten 6 Pat. (54,5%) und von den 5 Pat. mit dem chronischen Verlauf 4 Pat. (80%). Die Patientin mit der cyclischen Verlaufsform starb (s. Abb.6, Seite 17 und Abb. 12-19, Seite 25-32).

5. Dezennium (47 Pat.)

Die akute Verlaufsform lag bei 33/47 Pat. (70,2%) vor, die chronische bei 13/47 Pat. (27,6%) und die cyclische bei einer Patientin (2,1%).

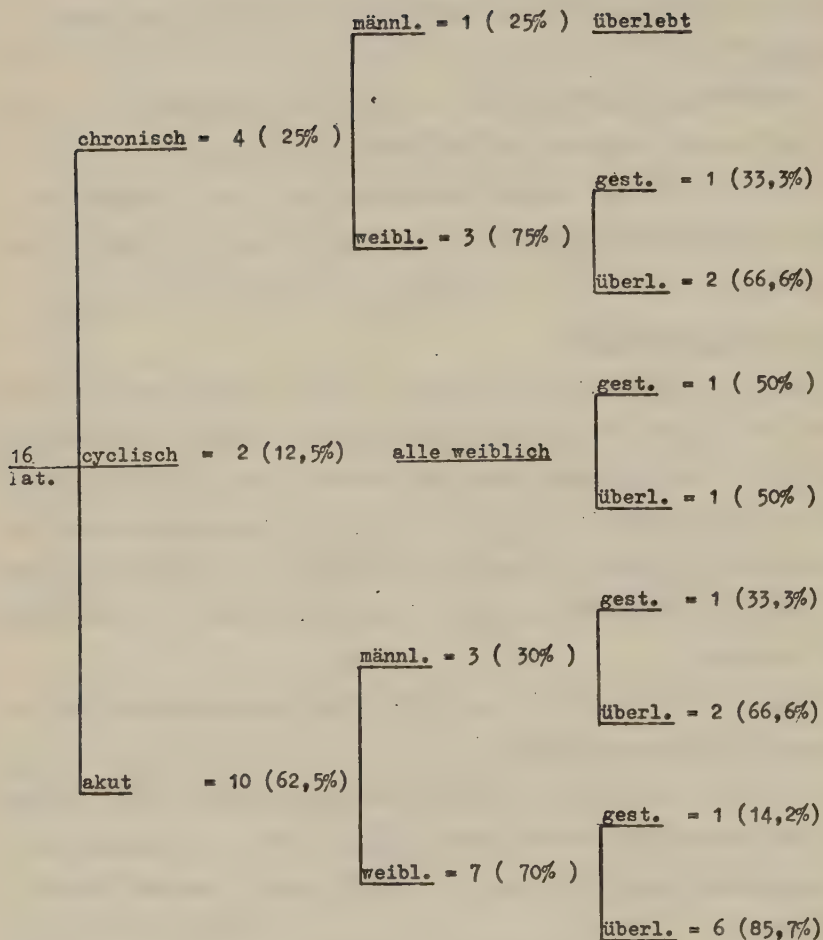


Abb. 5 Verlaufsform, Geschlechtsverteilung und Letalität im 3. Dezennium

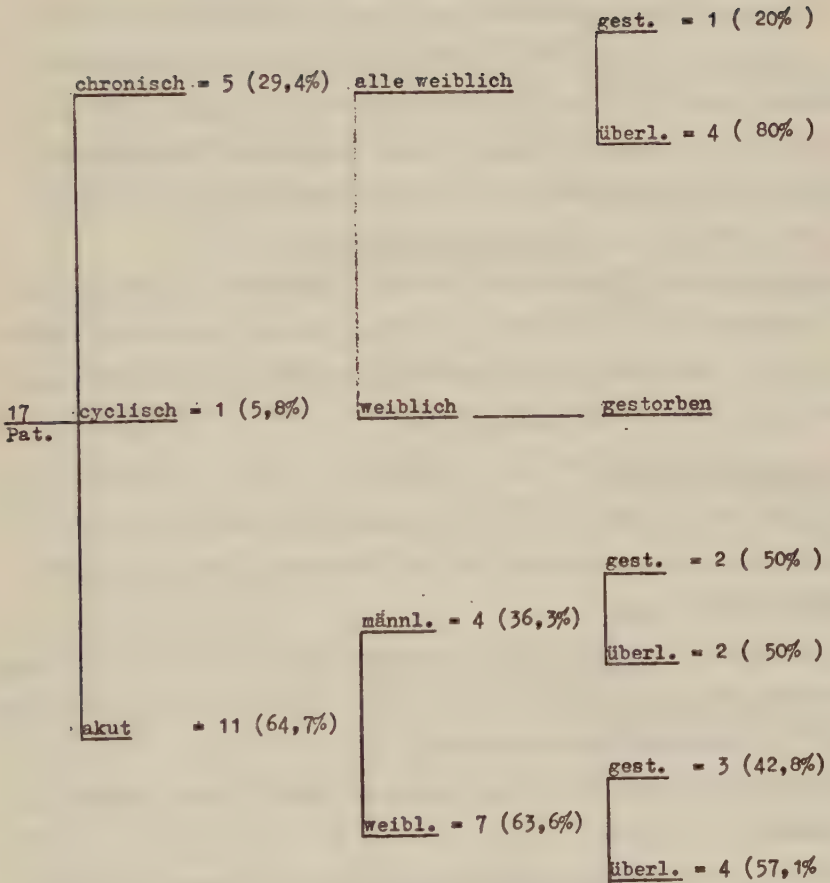


Abb. 6 Verlaufsform, Geschlechtsverteilung und Letalität im
4. Dezennium

Insgesamt handelte es sich um 38/47 Frauen (80,8%) und um 9/47 Männer (19,1%). (s. Abb. 7, Seite 19).

26/38 Frauen (68,4%) gehörten zu der akuten, 11/38 Frauen (28,9%) zu der chronischen und eine Frau (2,6%) zu der cyclischen Verlaufsform. Insgesamt haben 33/47 Pat. (70,2%) die Krankheit überlebt. 14/47 Pat. (29,7%) sind gestorben. Von den 38 Frauen überlebten 27/38 (71,05%), 11/38 (28,9%) sind gestorben. Von den 9 Männern haben 6/9 (66,6%) die Krankheit überlebt und 3/9 (33,3%) sind gestorben.

Bei den akut verlaufenden Fällen überlebten 23/33 Pat. (69,6%) und bei den chronisch verlaufenden Fällen 9/13 Pat. (69,2%). Die einzige Patientin mit dem cyclischen Verlauf überlebte ebenfalls die Krankheit (s. Abb. 7, Seite 19 und Abb. 12-19, Seite 25-32).

6. Dezennium (72 Pat.)

Bei 57/72 Pat. (79,1%) verlief die Krankheit akut und bei 15/72 Pat. (20,8%) chronisch. Es handelte sich um 52/72 Frauen (72,2%) und 20/72 Männer (27,7%).

Bei 42/52 Frauen (80,7%) verlief die Krankheit akut und bei 10/52 (19,2%) chronisch. Von den 20 Männern lag bei 15/20 (75%) die akute und bei 5/20 (25%) die chronische Verlaufsform vor.

Insgesamt haben 48/72 Pat. (66,6%) überlebt und 24/72 Pat. (33,3%) sind gestorben.

38/52 Frauen (73,07%) überlebten und 14/52 (26,9%) starben. Von den 20 Männern überlebten 10 (50%) und die übrigen 10 (50%) sind gestorben.

39/57 Pat. (68,4%) von den akut verlaufenden Fällen überlebten und 18/57 Pat. (31,5%) starben. 9/15 Pat. (60%) mit dem chronischen Verlauf überlebten und 6/15 Pat. (40%) starben (s. Abb. 8, Seite 20 und Abb. 12-19, Seite 25-32).

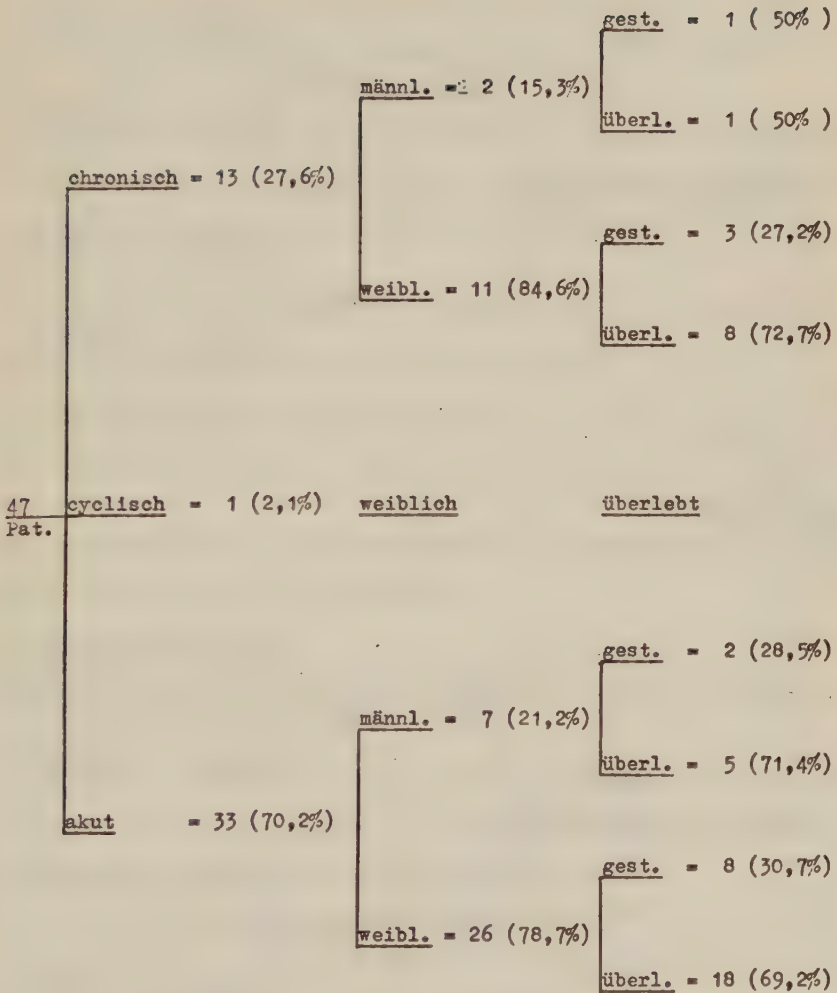


Abb. 7 Verlaufsform, Geschlechtsverteilung und Letalität im 5. Dezennium

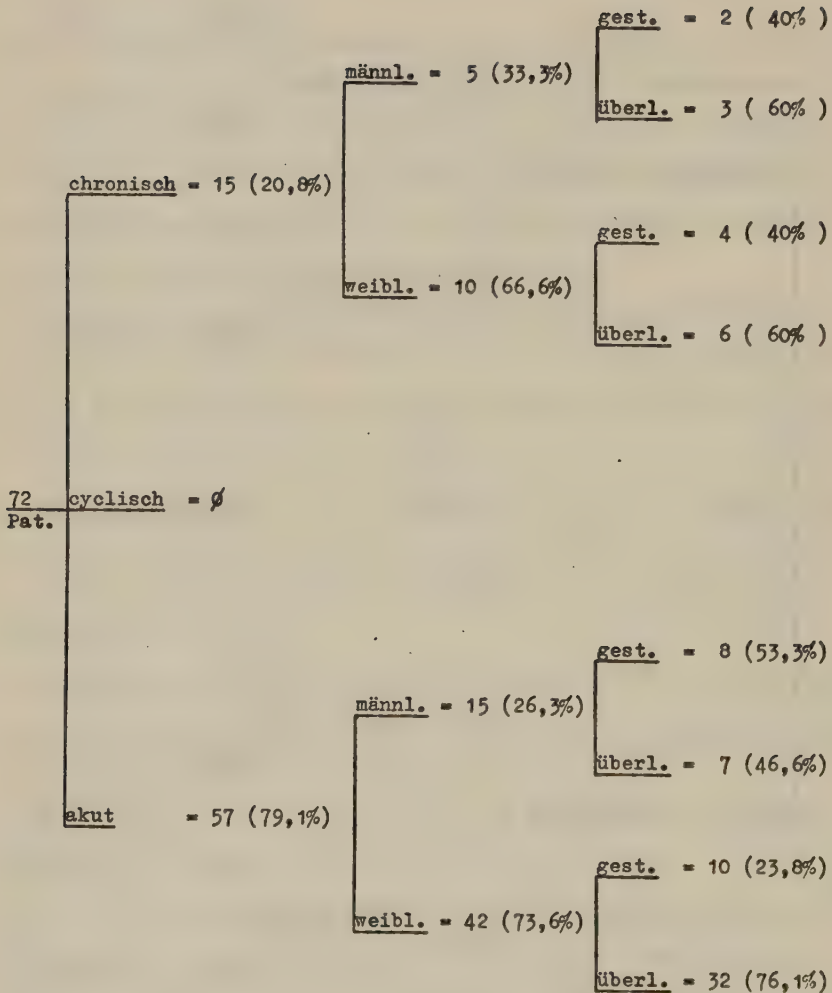


Abb. 8 Verlaufsform, Geschlechtsverteilung und Letalität im 6. Dezennium

7. Dezennium (56 Pat.)

Bei 47/56 Pat. (83,9%) lag die akute Verlaufsform vor, bei 8/56 Pat. (14,2%) die chronische und bei einer Patientin (1,6%) die cyclische. Es waren 42/56 Frauen (75%) und 14/56 Männer (25%).

Bei 33/42 Frauen (78,5%) verlief die Krankheit akut, bei 8/42 (19,04%) chronisch und eine Frau (2,3%) gehörte der cyclischen Verlaufsform an. Insgesamt überlebten 37/56 Pat. (66,07%) die Krankheit und 19/56 Pat. (33,9%) sind gestorben.

27/42 Frauen (64,2%) überlebten und 15/42 (35,7%) sind gestorben. 10/14 Männer (71,4%) überlebten und 4/14 (28,5%) starben.

Mit dem akuten Verlauf überlebten insgesamt 29/47 Pat. (61,7%) und 18/47 (38,3%) sind gestorben. Mit der chronischen Verlaufsform überlebten 7/8 Pat. (87,5%) und nur ein Pat. (12,5%) ist gestorben. Die Patientin mit dem cyclischen Verlauf überlebte ebenfalls die Krankheit (s. Abb. 9, Seite 22 und Abb. 12-19, Seite 25-32).

8. Dezennium (22 Pat.)

19/22 Pat. (86,3%) gehörten zu der akuten und 3/22 Pat. (13,6%) zur chronischen Verlaufsform.

Es handelte sich um 17/22 Frauen (77,2%), davon lag bei 14/17 (82,3%) die akute und bei 3/17 (17,6%) die chronische Verlaufsform vor. Bei den 5/22 Männern (22,7%) verlief die Krankheit akut.

11/22 Pat. (50%) haben die Krankheit überlebt. Von den 17 Frauen überlebten 8 (47,05%) und 9/17 (52,9%) sind gestorben. Von den 5 Männern überlebten 3 (60%) und 2/5 (40%) sind gestorben.

Von 19 Pat. mit dem akuten Verlauf überlebten nur 9/19 (47,3%), während von 3 Pat. mit dem chronischen Verlauf 2/3 (66,6%) überlebten (s. Abb. 10, Seite 23 und Abb. 12-19, Seite 25 - 32).

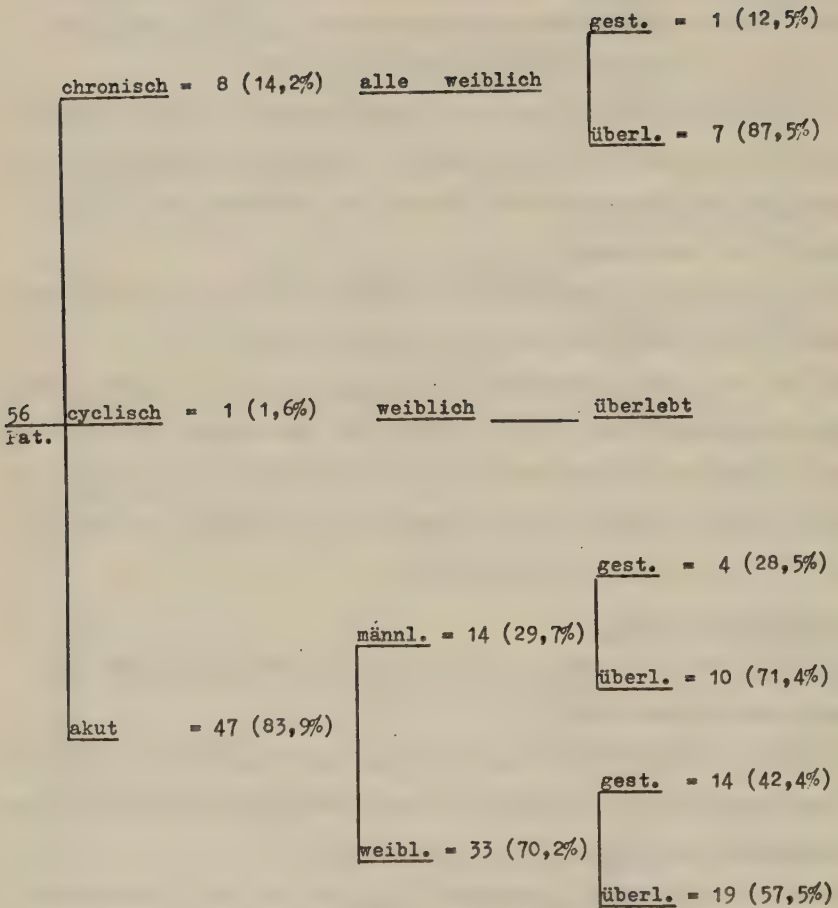


Abb. 9 Verlaufsform, Geschlechtsverteilung und Letalität im
7. Dezennium

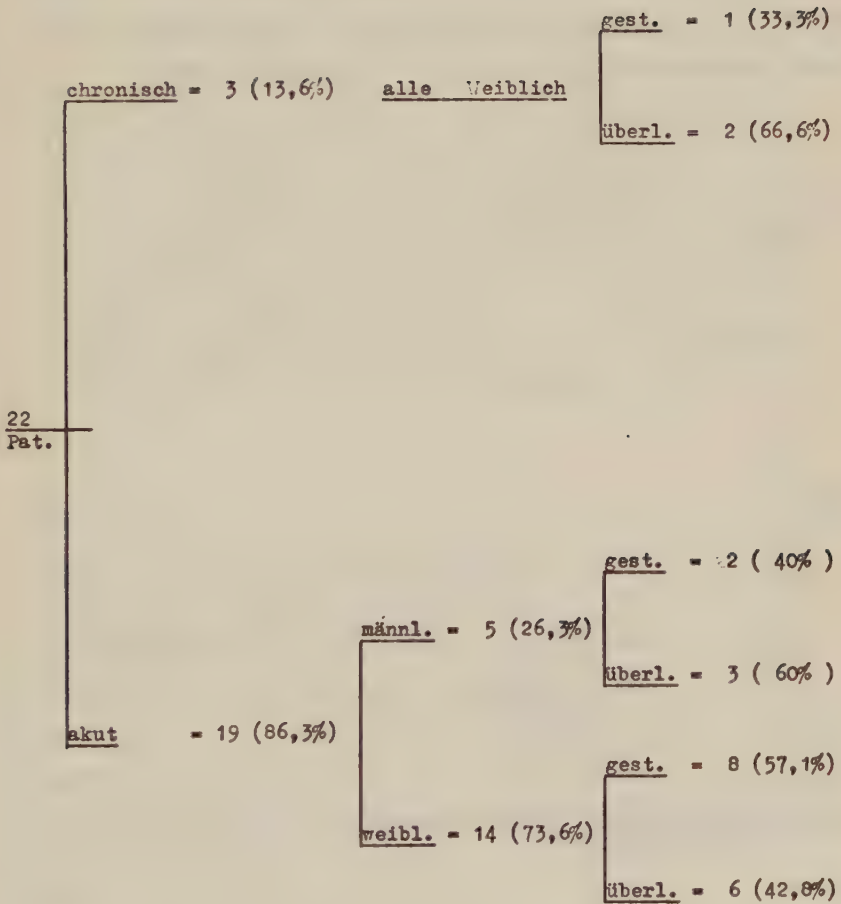


Abb. 10 Verlaufsform, Geschlechtsverteilung und Letalität im
8. Dezennium

9. Dezennium (4 Pat.)

Alle 4 Pat. gehörten zur akuten Verlaufsform. Es handelte sich um 3/4 Frauen (75%) und um einen Mann (25%). Alle Pat. sind gestorben. Der älteste war 82 Jahre alt (s. Abb. 11 - 19, Seite 24 - 32).

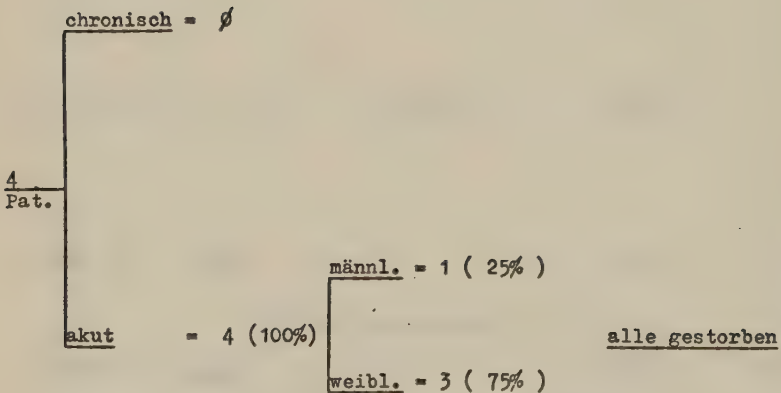


Abb. 11 Verlaufsform, Geschlechtsverteilung und Letalität im 9. Dezennium

Pat.
80

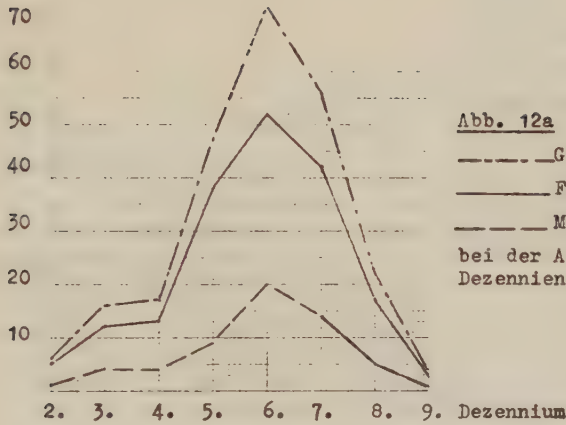


Abb. 12a

--- Gesamtpatienten

— Frauen

- - - Männer

bei der Agr. in den verschiedenen
Dezennien (absolute Zahlen)

Pat.
100%

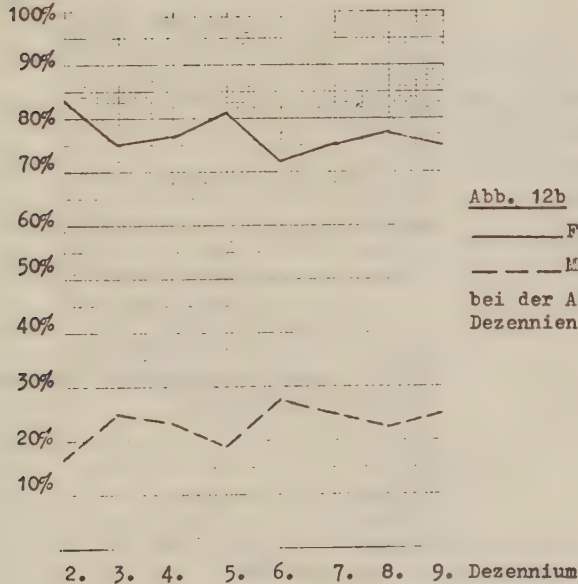


Abb. 12b

— Frauen

- - - Männer

bei der Agr. in den verschiedenen
Dezennien (in Prozent)

Pat.
80

70

60

50

40

30

20

10

2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. Dezennium

Abb. 13a

— akute Verlaufsform

— chronische "

— cyclische "

in den verschiedenen Dezennien
(absolute Zahlen)

Pat.
100%

100%

90%

80%

70%

60%

50%

40%

30%

20%

10%

2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. Dezennium

Abb. 13b

— akute Verlaufsform

— chronische "

— cyclische "

in den verschiedenen Dezennien
(in Prozent)

Pat.
80

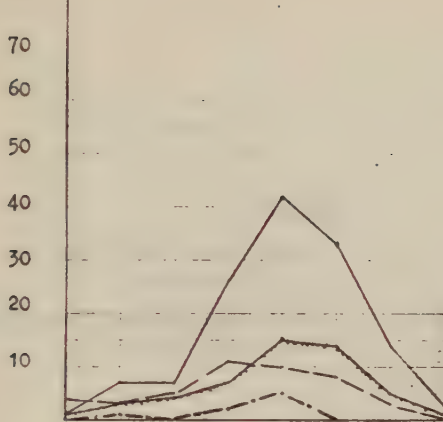


Abb. 14a

— Frauen

..... Männer

mit der akuten Verlaufsform

- - - Frauen

- . - . Männer

mit der chronischen Verlaufsform
in den verschiedenen Dezennien
(absolute Zahlen)

Pat.
100%

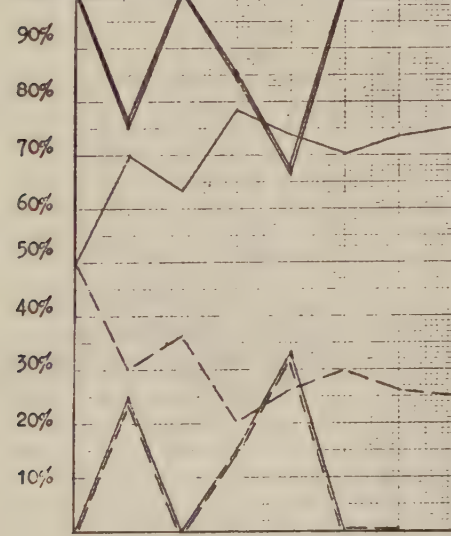


Abb. 14b

— Frauen

..... Männer

mit der akuten Verlaufsform

- - - Frauen

- . - . Männer

mit der chronischen Verlaufsform
in den verschiedenen Dezennien
(in Prozent)

Pat.

80

70

60

50

40

30

20

10

2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. Dezennium

Abb. 15a

— überlebende Pat.

- - - - - gestorbene "

in den verschiedenen Dezennien
(absolute Zahlen)

Pat.

100%

90%

80%

70%

60%

50%

40%

30%

20%

10%

2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. Dezennium

Abb. 15b

— überlebende Pat.

- - - - - gestorbene Pat.

in den verschiedenen Dezennien
(in Prozent)

ant.
80

70

60

50

40

30

20

10

2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. Dezennium

Abb. 16a

— überlebende Frauen

- - - überlebende Männer

in den verschiedenen Dezennien
(absolute Zahlen)

Pat.
100%

90%

80%

70%

60%

50%

40%

30%

20%

10%

2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. Dezennium

Abb. 16b

— überlebende Frauen

- - - überlebende Männer

in den verschiedenen Dezennien
(in Prozent)

Pat.

80

70

60

50

40

30

20

10

2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. Dezennium

Abb. 17a

Überlebende Pat. mit der

—— akuten Verlaufsform

----- chronischen "

----- cyclischen "

in den verschiedenen Dezennien
(absolute Zahlen)

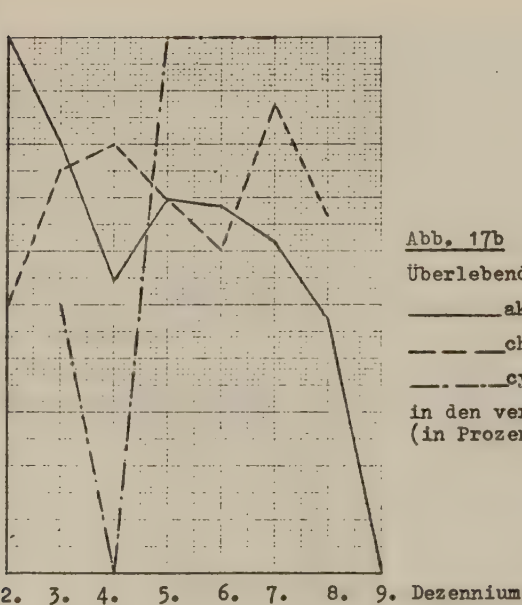


Abb. 17b

Überlebende Pat. mit der

—— akuten Verlaufsform

----- chronischen "

----- cyclischen "

in den verschiedenen Dezennien
(in Prozent)

Pat.
50

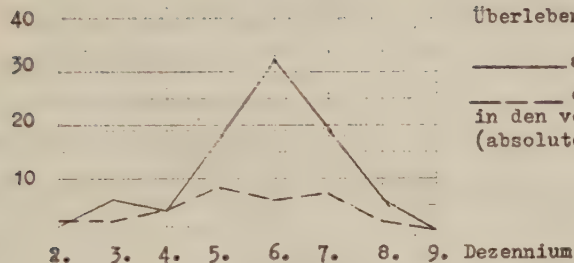


Abb. 18a

Überlebende Frauen mit der

akuten Verlaufsform

chronischen "

in den verschiedenen Dezennien
(absolute Zahlen)

Pat.
100%

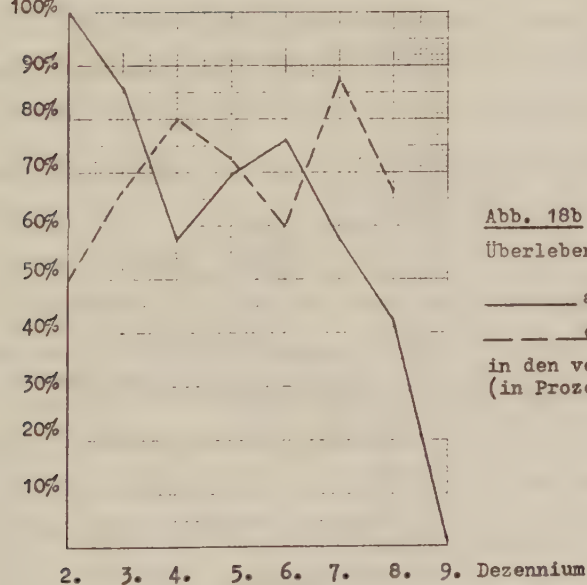


Abb. 18b

Überlebende Frauen mit der

akuten Verlaufsform

chronischen "

in den verschiedenen Dezennien
(in Prozent)

Pat.
50

40

30

20

10

2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. Dezennium

Abb. 19a

Überlebende Männer mit der

—— akuten Verlaufsform

--- chronischen "

in den verschiedenen Dezennien
(absolute Zahlen)

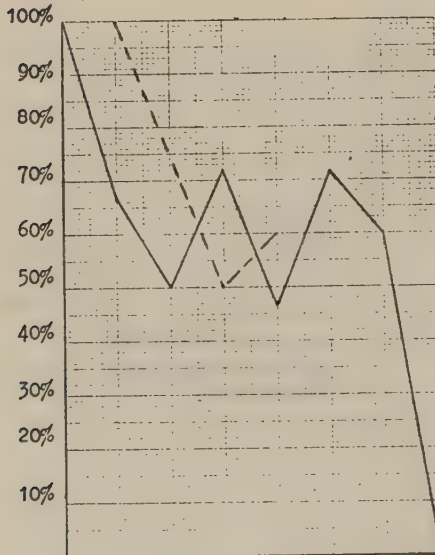


Abb. 19b

Überlebende Männer mit der

—— akuten Verlaufsform

--- chronischen "

in den verschiedenen Dezennien
(in Prozent)

2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 9. Dezennium

Diskussion

Nachdem die Agranulozytose 1922 von W. SCHULTZ als ein einheitliches Krankheitsbild definiert wurde, sind seither zahlreiche Publikationen erschienen. Kurz danach ist eine Anzahl von Agr.-Fällen in verschiedenen Kliniken beobachtet und gleich publiziert worden (BANTZ 1923 u. 1925, BROGSITTER 1929, EHRLMANN u. PREUSS 1925, ELKELES 1924, FRIEDEMANN 1923, GILPLINGER 1924, HALLERMANN 1930, LAUTER 1924, LEON 1924, PETRI 1924, SCHULZ u. JACOBOWITZ 1925 u.a.).

Bei SCHULTZ erster Publikation über Agr. handelte es sich um fünf tödlich verlaufende Fälle mit einem akuten, ja sogar perakuten Krankheitsverlauf von einigen Tagen. Es waren nur weibliche Patienten. LAUTER (1924) und ELKELES (1925) berichteten über die ersten Heilungen. EHRLMANN u. PREUSS beobachteten 1925 das Auftreten der Agr.-Krankheit beim männlichen Geschlecht, die in Heilung überging. Auch BANTZ berichtete im selben Jahr über einen männlichen Pat. mit Agranulozytose.

Da die Ätiologie dieses neuartigen Krankheitsbildes noch im dunklen lag, beschäftigten sich die Ärzte in verschiedenen Ländern damit, um die kausalen Zusammenhänge der Agr. zu klären. Es ist ein Verdienst des Holländers DE VRIES, aber auch des Amerikaners KRACKE, auf das Auftreten der Agr. nach Pyramidon-Einnahme hingewiesen zu haben. Es ist darauf hinzuweisen, daß FILEENE bereits 1896 eine Arbeit über das Pyramidon und seine Anwendungsmöglichkeit veröffentlichte. Zu bemerken wäre, daß die ersteren Krankheitsfälle mit "isolierter Störung des myeloischen Systems" bereits 1902 von BRAUN u. OPHULS, 1904 von SCHWARZ, 1907 von TÜRK und 1912 von STURSBURG u.a. beobachtet wurden.

Als Ursache der allergischen "Agranulozytose Schultz" steht heute noch das Pyramidon an der ersten Stelle der Medikamentenliste, aber es ist

nicht die einzige Ursache. Darauf soll später in einem anderen Kapitel noch eingegangen werden.

Die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts bei der Agr. ist von Anfang an bekannt, jedoch wird das männliche Geschlecht dabei nicht geschont. BOCK fand 20/27 (rd. 74%) Frauen und 7/27 (rd. 26%) Männer. PLUM beobachtete unter 88 Agr.-Fällen 71 (81%) Frauen und 17 (19%) Männer. Nach BAUMANN werden Frauen doppelt soviel wie Männer betroffen. BRAUNSTEINER berichtete 1954 über 17 Agr.-Fälle - 16 Frauen und einen Mann -. Bei OLDERSHAUSEN (1964) überwiegen die Frauen mit 26/28 gegenüber 2/28 Männer. WICK (1963) stellte unter 25 Agr. 7 Männer (28%) fest. GROSS, HORSTMANN, VOGEL u. ZACH (1967) fanden unter 53 Pat. 36 Frauen (rd. 68%) und 17 Männer (rd. 32%).

Bei dem jetzigen Krankengut fanden wir 182/240 Frauen (75,8%) und 58/240 Männer (24,1%).

Neben einem sich plötzlich entwickelnden Krankheitsbild mit hohem Fieber, Schüttelfrost, schwerem Krankheitsgefühl und in vielen Fällen sich entwickelnder schwerer bis gangränöser, nekrotisierender Angina gibt es auch eine chronische Form mit einem relativ milderen Verlauf und weniger ausgeprägten Symptomen (BAUMANN 1964, DIMMEL 1933, DOXIADES 1932, HOFMANN 1961, SCHULTEN 1957).

Nach BRAUNSTEINER (1954) ist eine isolierte chronische Agr. selten. "Bei den meisten Fällen, die unter dieser Bezeichnung laufen, handelt es sich doch um Panzytopenien, da, wenn auch in wechselndem Ausmaß, Erythro- und Thrombozyten gleichfalls mitbetroffen sind" (BRAUNSTEINER).

Wir fanden unter 240 Pat. 183 (76,2%) mit der akuten und 52/240 (21,6%) mit der chronischen Verlaufsform. Die cyclische Agr. lag bei 5/240 Pat. (2,08%) vor.

Obwohl die Prognose der Agr. heute noch ernst zu nehmen ist, hat sich aber eine Wende ergeben. Während SCHULTZ, aber auch FRIEDEMANN, 1922 bzw. 1923 Agr.-Fälle publizierten, die alle einen letalen Ausgang nahmen, berichtete LAUTER 1924 über den ersten Fall, der in Heilung überging. Ähnlich berichteten 1925 EHRMANN und PREUSS.

Während HARTWICH (1931) in einer interessanten Arbeit eine Letalität von 90% bei Agr. mitteilte, geben die neueren Arbeiten andere Zahlen wider; so gab BRAUNSTEINER (1954) 12/17 (rd. 70%) Überlebenschancen an, OLDERSHAUSEN rd. 68% und auch WICK gab eine 68%ige Heilung an. SCHULTEN spricht von 80% Heilung. Auch HAUSMANN (1961) teilte anhand eines Krankengutes von 41 Pat. 80% Heilung mit. GROSS gibt noch höhere Zahlen an.

Mit 155/240 (64,5%) Überlebenden liegen unsere Zahlen niedriger als in der neueren Literatur im Rahmen mehr oder weniger kleiner kasuistischer Arbeiten angegeben worden sind. Interessant ist noch, daß hier die weiblichen Pat. eine etwas bessere Prognose hatten als die Männer. Zwar kommt die Agr. praktisch in jedem Alter vor, doch tritt sie in einem bevorzugten Alter häufiger auf. BOCK gab das bevorzugte Alter zwischen 40 bis 65 Jahren an. In der Veröffentlichung von GROSS (1967) war das 5. Dezennium mit 14/53 (rd. 26%) am meisten betroffen. Von den 25 Pat. von WICK gehörte die größte Gruppe mit 9 Pat. (36%) zum 6. Dezennium. In der Arbeit von OLDERSHAUSEN war interessanterweise das 7. Dezennium mit 9/28 (rd. 32%) am meisten betroffen.

Wir fanden, daß das 6. Dezennium mit 72/240 Pat. (30%) am meisten betroffen war. An zweiter Stelle kam das 7. Dezennium mit 56/240 Pat. (23,3%) und an dritter Stelle kam mit 47/240 Pat. (19,6%) das 5. Dezennium. Ferner beobachteten wir, daß die Agr. mit zunehmendem Alter mehr in akuter Verlaufsform auftrat. Entsprechend ging die chronische Verlaufsform mit zunehmendem Alter zurück. Erwähnenswert ist noch die Feststellung, daß sich die Prognose der akuten Verlaufsform mit zunehmendem Alter verschlechterte. Das ist u.a. durch die Verminderung der allgemeinen Abwehrkraft mit Fortschreiten des Alters zu erklären. Andererseits stellten wir eine Überlebenschance bei der chronischen Verlaufsform im 8. Dezennium mit rd. 66% fest. Dagegen hatten die Pat. im selben Lebensalter mit der akuten Verlaufsform eine Überlebenschance unter 50%.

Ein besonderes agranulozytäres Krankheitsbild, das sich in nahezu regelmäßig alle 3 bis 6 Wochen auftretenden Schüben äußert, wird als cyclische Agr. oder cyclische Neutropenie (DÖRKEN, MEURET u. FLIEDNER, STEJSKAL, VELDHUIJZEN u.a.) bezeichnet. Während der Krankheitsphase, die 3 bis 8 Tage dauert, ist eine Granulozytopenie, manchmal begleitet von einer Monozytose (STEJSKAL 1967), zu verzeichnen. Hierbei können Fieber, schweres Krankheitsgefühl, Angina und weitere Symptome der Agr. das klinische Bild auszeichnen. Dazu zeigt das Knochenmark eine Beeinträchtigung der Granulozytopoese mit Linksverschiebung, während es ausserhalb der Krankheitsperioden unauffällig erscheint. Die cyclische Agr. kann sowohl im Erwachsenenalter (DÖRKEN, MEURET u. FLIEDNER) als auch im Kindesalter (BÖRNER, STEJSKAL, VAHLQUIST, VELDHUIJZEN u.a.) auftreten.

ten. Dabei können weibliches (VAHLQUIST u.a.) und männliches Geschlecht (STEJSKAL) befallen sein. Die Ätiologie der cyclischen Agr. ist noch nicht völlig geklärt. MOESCHLIN zählt die cyclische Agr. zu den Immun-Agranulozytosen. BÖRNER beobachtete die cyclische Agr. im Säuglingsalter im Zusammenhang mit Neutropenie weiterer Familienmitglieder und nimmt für den familiären Befall einen dominanten Erbgang an. Die gleiche Beobachtung machte auch HITZIG. Genetische Einflüsse werden von STEJSKAL abgelehnt. LÖFFLER und MAIER veröffentlichten 1947 einen interessanten Fall mit cyclischer Agr. bei einem Felty-Syndrom.

Periodisches Auftreten der agranulozytösen Schübe mit der Menstruation ist bekannt (HEILMEYER). MEURET und FLIEDNER kamen 1970 nach experimentellen Untersuchungen zu der Auffassung, das für die cyclische Agr. typische periodische Ansteigen und Abfallen des Granulozytenspiegels im peripheren Blut sei die Folge von rhythmischen Schwankungen der Neutrophilen-Produktion im Knochenmark.

"Ursache hierfür waren zyklische Veränderungen der Proliferationsaktivität der Granulopoese. Die zyklisch auftretenden Veränderungen bei dem granulopoetischen Zellerneuerungssystem der Patientin können als Ausdruck eines gestörten Regelsystems aufgefaßt werden, das durch eine erhöhte Reizschwelle die Proliferationsaktivität der Granulopoese nach Art eines "Kippmechanismus" steuerte." (MEURET u. FLIEDNER)

DÖRKEN berichtete 1952 über eine cyclische Agr. bei gleichzeitiger Milzvergrößerung und reihte sie zu den splenomegalen Neutropenien ein.

Da die Kausalgenese nicht völlig geklärt ist, ist die Therapie im allgemeinen symptomatisch. Im Vordergrund steht wohl die Vorbeugung bzw. Bekämpfung der durch mangelnde Abwehrkraft auftretenden Sekundär-Infek-

tionen durch Antibiotika. Selbstverständlich werden Chloramphenicol, Tetracyclin und ähnliche Mittel nach Möglichkeit vermieden.

Während RICHTER und STOBBE keinen Erfolg bei der Therapie der cyclischen Agr. mit Corticosteroiden sahen, beobachtete STEJSKAL einen Milderungseffekt dieses Mittels, jedoch ohne Unterdrückung der granulozytopenischen Phasen. Gewisse Therapie-Erfolge werden nach Splenektomie beobachtet.

Die Prognose wird im allgemeinen nicht als ungünstig bezeichnet (VELDHUIJZEN u.a.). VAHLQUIST berichtete 1966 unter anderem über einen Fall mit cyclischer Agranulozytose. Dabei handelt es sich um ein inzwischen 16 Jahre alt gewordenes Mädchen, das seit seinem 5. Lebensmonat an sich alle 3 bis 4 Wochen wiederholenden und 4 bis 5 Tage dauernden agranulozytotischen Phasen mit Temperatursteigerungen leidet.

In der vorliegenden Arbeit wurden unter 240 Fällen 5 cyclische Agr. (2,08%) registriert. In die Auswertung wurden sie zwar mit hineingenommen, jedoch ist klar, daß anhand von 5 Fällen kein aussagekräftiger Schluß gezogen werden kann.

Damit die cyclische Verlaufsform nicht völlig außer acht bleibt, werden die 5 Fälle nochmals zusammenfassend erwähnt. Hierbei handelte es sich ausschließlich um Frauen im Alter von 28 bis 61 Jahren. Eine 29- sowie eine 32jährige Patientin starben. Diese beiden Patientinnen waren u.a. mit Corticosteroiden behandelt worden.

Die Veränderungen im weißen Blutbild bei der Acgranulozytose:

Hierbei wurde die niedrigste Leukozytenzahl bei den einzelnen Pat. während des Krankenhausaufenthaltes berücksichtigt.

1) Granulozyten

Bei insgesamt 89/240 Pat. (37,08%) waren keine Granulozyten mehr im peripheren Blut nachzuweisen. 66/240 Pat. (27,5%) hatten unter 100 Granulozyten pro cmm. Bei 55/240 Pat. (22,9%) schwankte die Granulozytenzahl zwischen 100 - 500/cmm, bei 21/240 Pat. (8,7%) zwischen 500 - 1.000 Granulozyten/cmm. Bei 9/240 Pat. (3,7%) wurden zwischen 1.000 - 2.000 Granulozyten/cmm nachgewiesen (s. Abb. 20 und Tabelle 2).

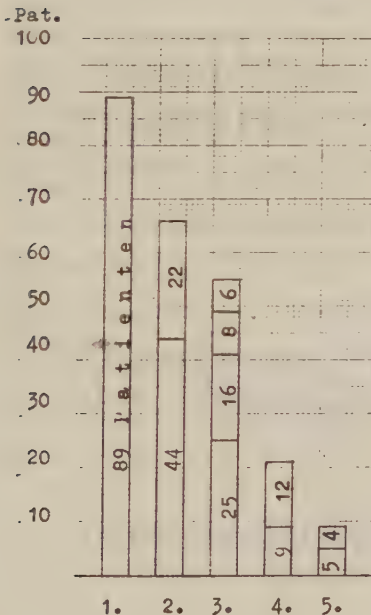


Abb. 20

Absolute Granulozytenzahlen/cmm
im peripheren Blut

1. Säule (89 Pat.) keine Granulozyten
im peripheren Blut
2. Säule (66 Pat.) unter 100 Granulozyten/cmm
3. Säule (55 Pat.) 100-500 "
4. Säule (21 Pat.) 500-1000 "
5. Säule (9 Pat.) 1000-2000 "

	absolute Granulo- zyten/cmm	Pat.Zahl	%
<u>1. Gruppe (89 Pat. = 37,08%)</u>	--	89	37,08%
<u>2. Gruppe (66 Pat. = 27,5%)</u> Granulozyten unter 100/cmm	unter 50 50 - 100	44 22	18,3 % 9,1 %
<u>3. Gruppe (55 Pat. = 22,9%)</u> Granulozyten zwischen 100 - 500/cmm	100 - 200 200 - 300 300 - 400 400 - 500	25 16 8 6	10,4 % 6,6 % 3,3 % 2,5%
<u>4. Gruppe (21 Pat. = 8,7%)</u> Granulozyten zwischen 500 - 1.000/cmm	500 - 750 750 - 1.000	9 12	3,7 % 5,0 %
<u>5. Gruppe (9 Pat. = 3,7%)</u> Granulozyten zwischen 1.000 - 2.000/cmm	1.000 - 1.500 1.500 - 2.000	5 4	2,08% 1,6 %

Tabelle 2. Absolute Granulozytenzahlen im peripheren Blut bei der Agranulozytose

1. Gruppe (89 Pat. - keine Granulozyten im peripheren Blut)

Von 89 Pat., bei denen keine Granulozyten im peripheren Blut nachgewiesen worden sind, waren 64/89 Frauen (71,9%) und 25/89 Männer (28,1%). Nur 43/89 Pat. (48,3%) überlebten, davon waren 32/43 Frauen (74,4%) und 11/43 Männer (25,5%). 46/89 Pat. (51,6%) starben, davon waren 32/46 Frauen (69,5%) und 14/46 Männer (30,4%).

Von den 89 Pat. gehörten 70 (78,6%) zu der akuten Verlaufsform.

33/70 Pat. (47,1%) überlebten, 37/70 Pat. (52,8%) starben.

Von 18/89 Pat. (20,2%) mit der chronischen Verlaufsform überlebten 10/18 (55,5%), 8/18 Pat. (44,4%) starben.

Eine Patientin (1,1%), die ebenfalls gestorben ist, gehörte zur cyclischen Verlaufsform (s. Abb. 21, Seite 42 und Abb. 26-30, Seite 47-49).

2. Gruppe (66 Pat. mit Granulozyten unter 100/cmm im peripheren Blut)

Von den 66 Pat. waren 49 (74,2%) Frauen und 17 (25,7%) Männer. Von den 49 Frauen überlebten 30 (61,2%) und von den 17 Männern 10 (58,8%).

Die akute Verlaufsform lag bei 54/66 Pat. (81,8%) vor. Davon überlebten 32/54 (59,2%).

Von den 11 Pat. mit dem chronischen Verlauf haben 7 (63,6%) die Krankheit überlebt. 1/66 Patientin (1,5%) mit dem cyclischen Verlauf überlebte ebenfalls die Krankheit (s. Abb. 22, Seite 43 und Abb. 26-30, Seite 47 - 49).

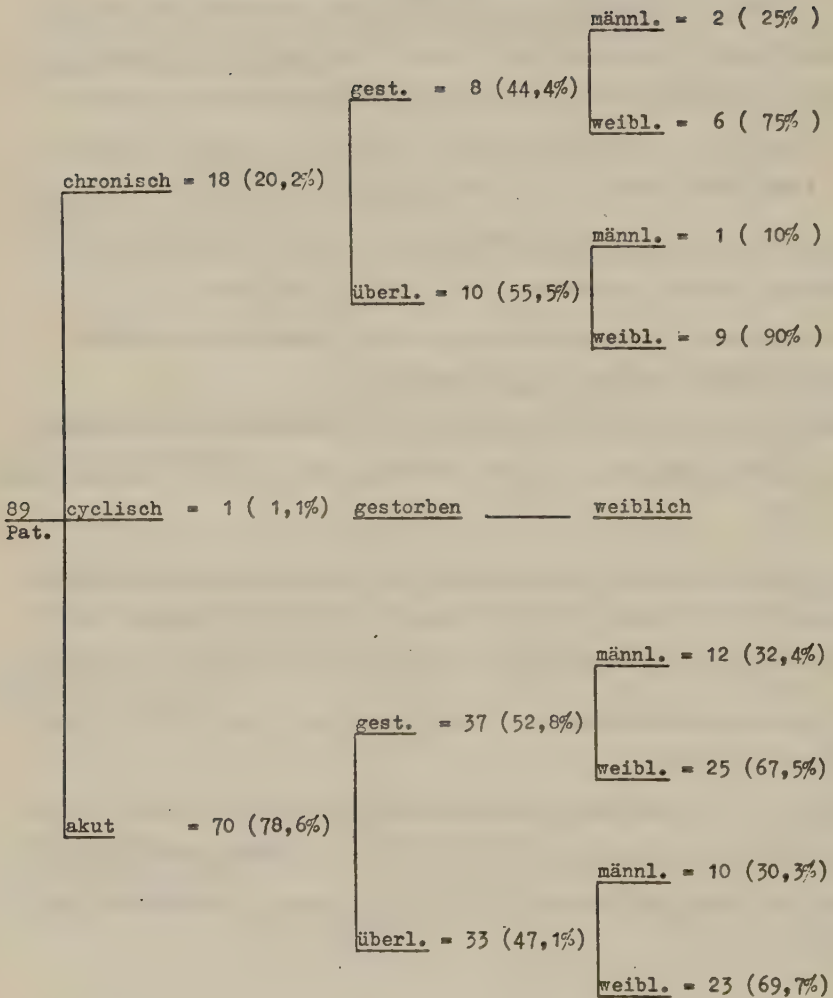


Abb. 21 1. Patientengruppe (89) keine Granulozyten im peripheren Blut

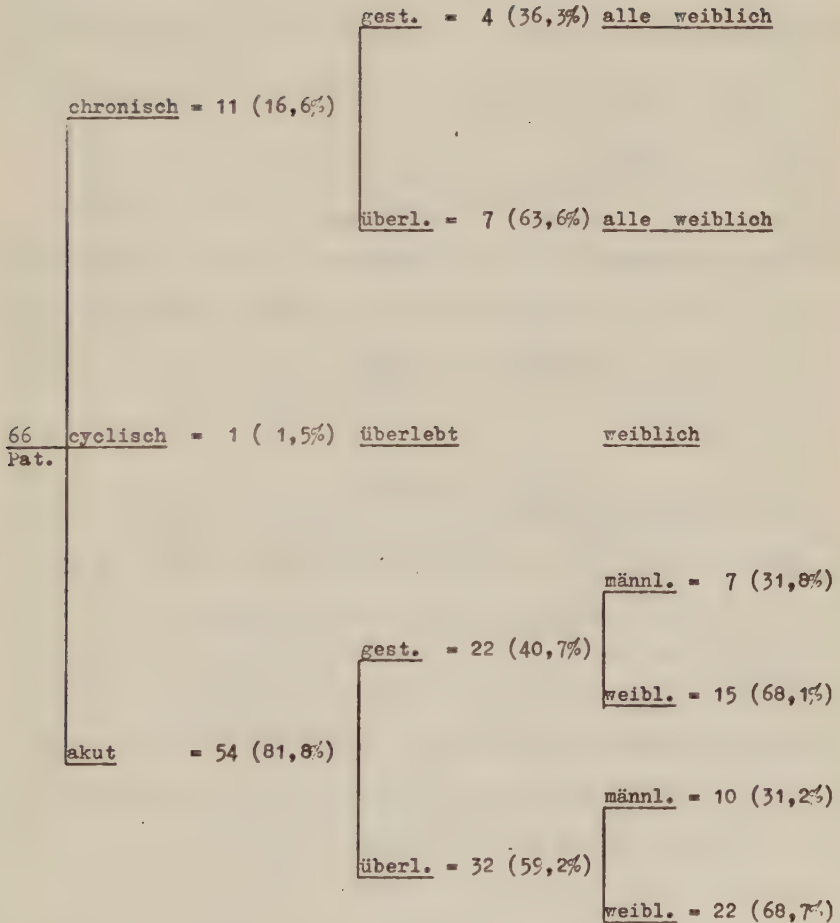


Abb. 22 2. Patientengruppe mit absoluten Granulozyten-
zahlen unter 100/cmm im peripheren Blut

3. Gruppe (55 Pat. mit Granulozyten zwischen 100-500/cmm
im peripheren Blut)

Es handelte sich um 42/55 Frauen (76,3%) und um 13/55 Männer (23,6%). Davon haben 41/55 Pat. (74,4%) - 32/41 Frauen (78,01%) und 9/41 Männer (21,9%) - die Krankheit überlebt. 14/55 Pat. (25,5%) - 10/14 Frauen (71,4%) und 4/14 Männer (28,5%)-sind gestorben.

37/55 Pat. (67,2%) gehörten zum akuten Verlauf. Von ihnen überlebten 28/37 Pat. (75,6%) und 9/37 Pat. (24,3%) starben. Von den 15/55 Pat. (27,2%) mit dem chronischen Verlauf überlebten 11/15 Pat. (73,3%) und 4/15 Pat. (26,6%) sind gestorben. Dagegen überlebten von den 3/55 Pat. (5,4%) mit dem cyclischen Verlauf 2 (66,6%) und eine Patientin (33,3%) starb (s. Abb. 23, Seite 45 und Abb. 26-30, Seite 47 - 49).

4. Gruppe (21 Pat. mit Granulozyten zwischen 500 - 1.000/cmm
im peripheren Blut)

Es handelte sich um 16/21 Frauen (76,2%) und um 5/21 Männer (23,8%). 11/21 Pat. (52,3%) überlebten und 10/21 (47,6%) starben.

Bei 14/21 Pat. (66,6%) verlief die Krankheit akut. Davon haben 9/14 Pat. (64,2%) überlebt und 5/14 Pat. (35,7%) sind gestorben. Von den 7/21 Fällen (33,3%) mit dem chronischen Verlauf haben nur 2/7 Pat. (28,5%) die Krankheit überlebt und 5/7 Pat. (71,4%) sind gestorben (s. Abb. 24, Seite 46 und Abb. 26-30, Seite 47 - 49).

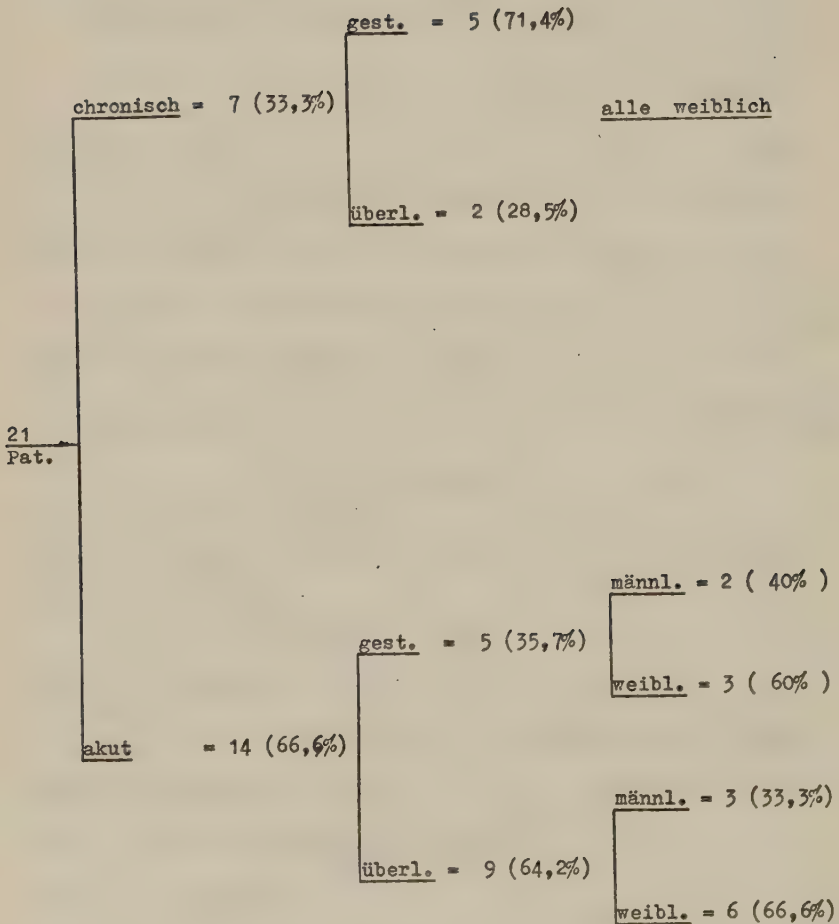


Abb. 24

4. Patientengruppe mit absoluten Granulozytenzahlen
zwischen 500-1000/cmm im peripheren Blut

5. Gruppe (9 Pat. mit Granulozyten zwischen 1.000 - 2000/cmm
im peripheren Blut)

Alle Pat. gehörten dem weiblichen Geschlecht an. 6/9 (66,6%) machten den akuten Verlauf durch, von ihnen überlebten 4/6 (66,6%) die Krankheit. 3/9 Frauen (33,3%), die die Krankheit überlebten, machten die chronische Verlaufsform durch.

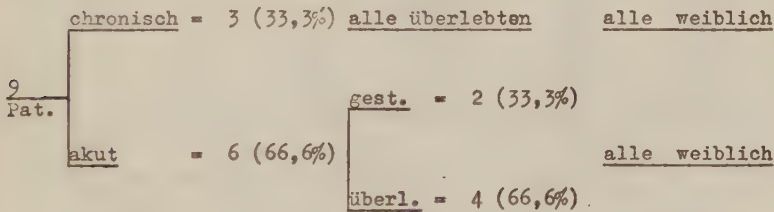


Abb. 25 5. Patientengruppe mit absoluten Granulozytenzahlen zwischen 1000-2000/cmm im peripheren Blut

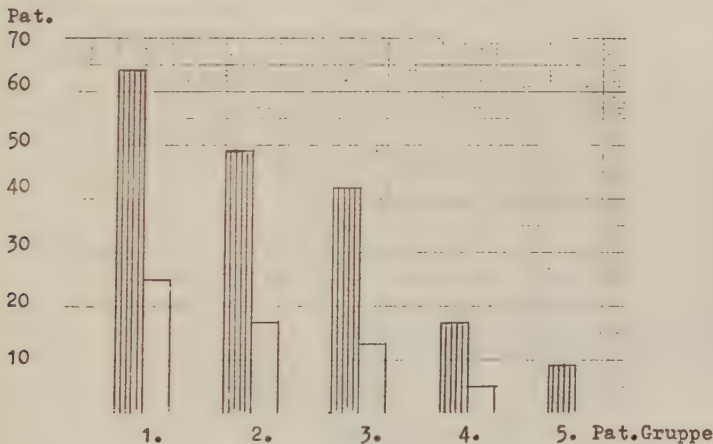


Abb. 26 linke Säule Frauen
rechte Säule Männer bei den 5 Pat. Gruppen

1. (89 Pat.)	keine Granulozyten im peripheren Blut		
2. (66 Pat.)	unter 100 Granulozyten/cmm im peripheren Blut		
3. (55 Pat.)	zwischen 100 - 500/cmm	"	"
4. (21 Pat.)	zwischen 500 - 1.000/cmm	"	"
5. (9 Pat.)	zwischen 1.000 - 2.000/cmm	"	"

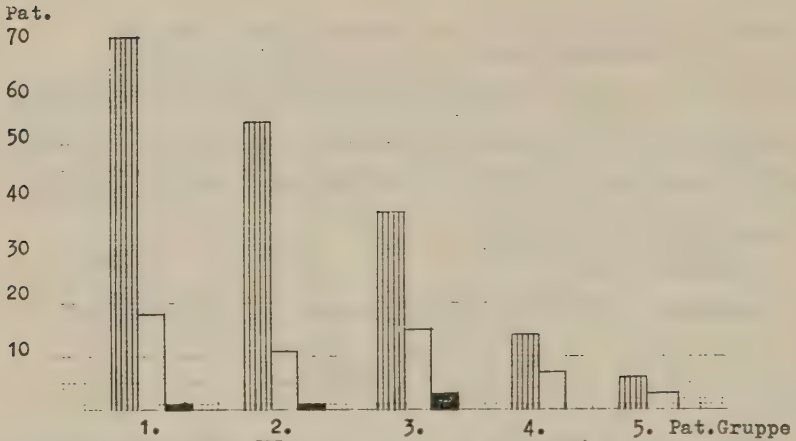


Abb. 27 linke Säule  akute, mittlere Säule  chronische und rechte Säule  cycl. Verlaufsform bei den 5 Pat. Gruppen
 1. (89 Pat.) keine Granulozyten im peripheren Blut
 2. (66 Pat.) unter 100 Granulozyten/cmm im peripheren Blut
 3. (55 Pat.) zwischen 100 - 500/cmm " " "
 4. (21 Pat.) zwischen 500 - 1.000/cmm " " "
 5. (9 Pat.) zwischen 1.000 - 2.000/cmm " " "

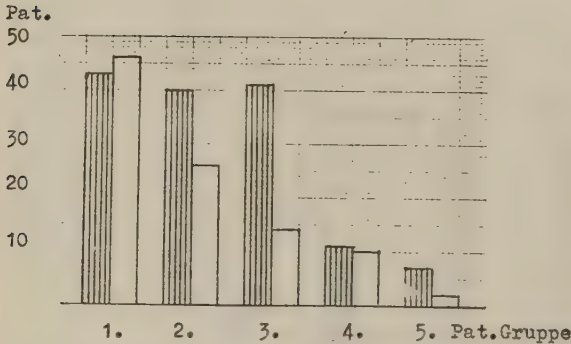


Abb. 28 linke Säule  Überlebende rechte Säule  Gestorbene
 bei den 5 Pat. Gruppen
 1. (89 Pat.) keine Granulozyten im peripheren Blut
 2. (66 Pat.) unter 100 Granulozyten/cmm im peripheren Blut
 3. (55 Pat.) zwischen 100 - 500/cmm " " "
 4. (21 Pat.) zwischen 500 - 1.000/cmm " " "
 5. (9 Pat.) zwischen 1.000 - 2.000/cmm " " "

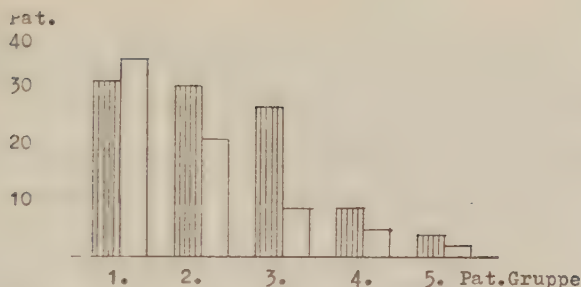


Abb. 29 linke Säule überlebende,

rechte Säule gestorbene

Pat. mit der akuten Verlaufsform bei 5 Pat. Gruppen

1. (70 Pat.) keine Granulozyten im peripheren Blut
2. (54 Pat.) unter 100 Granulozyten/cmm im peripheren Blut
3. (37 Pat.) zwischen 100 - 500/cmm " " "
4. (14 Pat.) zwischen 500 - 1.000/cmm " " "
5. (6 Pat.) zwischen 1.000 - 2.000/cmm " " "

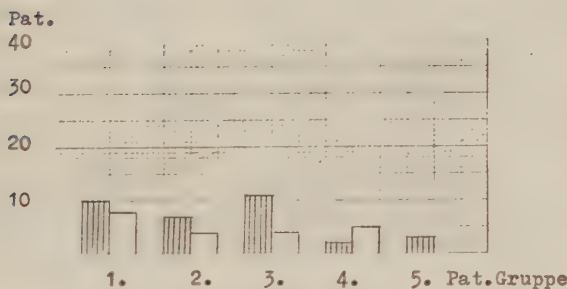


Abb. 30 linke Säule überlebende,

rechte Säule gestorbene

Pat. mit der chronischen Verlaufsform bei 5 Pat. Gruppen

1. (18 Pat.) keine Granulozyten/cmm im peripheren Blut
2. (11 Pat.) unter 100 Granulozyten/cmm im peripheren Blut
3. (15 Pat.) zwischen 100 - 500/cmm " " "
4. (7 Pat.) zwischen 500 - 1.000/cmm " " "
5. (3 Pat.) zwischen 1.000 - 2.000/cmm " " "

Die Granulozytenzahlen nach Remission bei der überlebenden Gruppe (155 Pat.)

Bei der letzten Kontrolle des weißen Blutbildes bzw. kurz vor der Entlassung aus der stationären Behandlung ließen sich folgende absolute Granulozytenzahlen pro cmm im peripheren Blut feststellen:

	absolute Granulozyten/cmm	Pat.Zahl	%
<u>1. Gruppe (50 Pat. = 32,2%)</u> Granulozyten unter 2.000/cmm	unter 500	13	8,3%
	500 - 1.000	8	5,1%
	1.000 - 1.500	13	8,4%
	1.500 - 2.000	16	10,3%

<u>2. Gruppe (98 Pat. = 63,2%)</u> Granulozyten zwischen 2.000 - 7.000/cmm	2.000 - 3.000	33	21,2%
	3.000 - 4.000	26	16,7%
	4.000 - 5.000	21	13,5%
	5.000 - 6.000	12	7,1%
	6.000 - 7.000	6	3,8%

<u>3. Gruppe (7 Pat. = 4,5%)</u> Granulozyten zwischen 7.000 - 12.000/cmm	7.000 - 12.000	7	4,5%
--	----------------	---	------

Tabelle 3 Absolute Granulozytenzahlen im peripheren Blut bei der überlebenden Pat. Gruppe (155 Pat.) nach Remission

Vergleiche auch Abb. 31, Seite 55

	absolute Granulozyten/cmm	Pat.Zahl	%
<u>1. Gruppe (34 Pat. = 29,3%)</u> Granulozyten unter 2.000/cmm	unter 500	10	8,6%
	500 - 1.000	8	6,8%
	1.000 - 1.500	4	3,4%
	1.500 - 2.000	12	10,3%
<u>2. Gruppe (75 Pat. = 64,6%)</u> Granulozyten zwischen 2.000 - 7.000/cmm	2.000 - 3.000	26	22,4%
	3.000 - 4.000	18	15,5%
	4.000 - 5.000	18	15,5%
	5.000 - 6.000	8	6,8%
	6.000 - 7.000	5	4,3%
<u>3. Gruppe (7 Pat. = 6,0%)</u> Granulozyten zwischen 7.000 - 12.000/cmm	7.000 - 12.000	7	6,0%

Tabelle 4 Absolute Granulozytenzahlen bei der überlebenden Pat.Gruppe (116) mit dem akuten Verlauf nach Remission

Vergleiche auch Abb. 33, Seite 56

	absolute Granulo- lozyten/cmm	Pat.Zahl	%
<u>1. Gruppe (14 Pat. = 38,8%)</u> Granulozyten unter 2.000/cmm	unter 500	2	5,5%
	500 - 1.000	-	-
	1.000 - 1.500	8	22,2%
	1.500 - 2.000	4	11,1%

<u>2. Gruppe (22 Pat. = 61,1%)</u> Granulozyten zwischen 2.000 - 7.000/cmm	2.000 - 3.000	7	19,4%
	3.000 - 4.000	7	19,4%
	4.000 - 5.000	3	8,3%
	5.000 - 6.000	4	11,1%
	6.000 - 7.000	1	2,7%

Tabelle 5 Absolute Granulozytenzahlen bei der überlebenden Gruppe (36) mit dem chronischen Verlauf nach Remission

Vergleiche auch Abb. 35, Seite 56

absolute Granulo- lozyten/cmm	Pat.Zahl	%
unter 500	1	33,3%
1.000 - 1.500	1	33,3%
3.000 - 4.000	1	33,3%

Tabelle 6 Absolute Granulozytenzahlen bei der überlebenden Pat. Gruppe (3) mit dem cyclischen Verlauf nach Remission

Die Granulozytenzahlen nach Kontrolle bei der gestorbenen
Pat. Gruppe (85 Pat.)

Bei der letzten Blutbildkontrolle vor Exitus der Pat. ergaben sich
 folgende absolute Granulozytenzahlen pro cmm:

	absolute Granu- lozyten/cmm	Pat.Zahl	%
<u>1. Gruppe (78 Pat. = 91,7%)</u> Granulozyten unter 2.000/cmm	--	39	45,8%
	unter 500	27	31,7%
	500 - 1.000	6	7,0%
	1.000 - 1.500	5	5,8%
	1.500 - 2.000	1	1,1%

<u>2. Gruppe (7 Pat. = 8,2%)</u> Granulozyten zwischen 2.000 - 6.000/cmm	2.000 - 3.000	2	2,3%
	3.000 - 4.000	3	3,5%
	4.000 - 5.000	1	1,1%
	5.000 - 6.000	1	1,1%

Tabelle 7 Absolute Granulozytenzahlen bei der gestorbenen Pat. Gruppe
 (85) bei der letzten Kontrolle

Vergleiche auch Abb. 32, Seite 55

	absolute Granulozyten/cmm	Pat.Zahl	%
<u>1. Gruppe (63 Pat. = 94%)</u> Granulozyten unter 2.000/cmm	--	32	47,4%
	unter 500	23	34,3%
	500 - 1.000	3	4,4%
	1.000 - 1.500	4	5,9%
	1.500 - 2.000	1	1,4%
<u>2. Gruppe (4 Pat. = 5,9%)</u> Granulozyten zwischen 2.000 - 6.000/cmm	2.000 - 3.000	-	-
	3.000 - 4.000	2	2,9%
	4.000 - 5.000	1	1,4%
	5.000 - 6.000	1	1,4%

Tabelle 8 Absolute Granulozytenzahlen bei der gestorbenen Pat.Gruppe (67) mit der akuten Verlaufsform bei der letzten Blutbildkontrolle

Vergleiche auch Abb. 34, Seite 56

	absolute Granulozyten/cmm	Pat.Zahl	%
<u>1. Gruppe (14 Pat. = 87,5%)</u> Granulozyten unter 1.500/cmm	--	7	43,7%
	unter 500	3	18,7%
	500 - 1.000	3	18,7%
	1.000 - 1.500	1	6,2%
<u>2. Gruppe (2 Pat. = 12,5%)</u> Granulozyten zwischen 2.000 - 4.000/cmm	2.000 - 3.000	1	6,2%
	3.000 - 4.000	1	6,2%

Tabelle 9 Absolute Granulozytenzahlen bei der gestorbenen Pat.Gruppe (16) mit der chronischen Verlaufsform bei der letzten Blutbildkontrolle

Vergleiche auch Abb. 36, Seite 56

absolute Granulozyten/cmm	Pat.Zahl	%
unter 500	1	50%
2.000 - 3.000	1	50%

Tabelle 10 Absolute Granulozytenzahlen bei der gestorbenen Pat. Gruppe (2) mit der cyclischen Verlaufsform bei der letzten Blutbildkontrolle

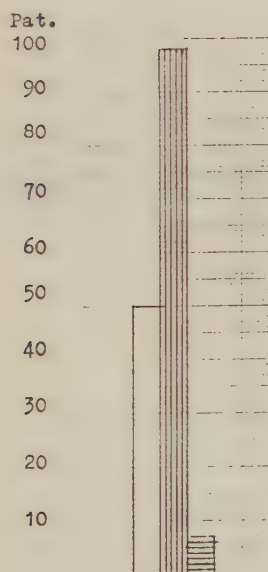


Abb. 31

Absolute Granulozytenzahlen im periph. Blut nach Remission bei der überl. Pat. Gruppe (155)

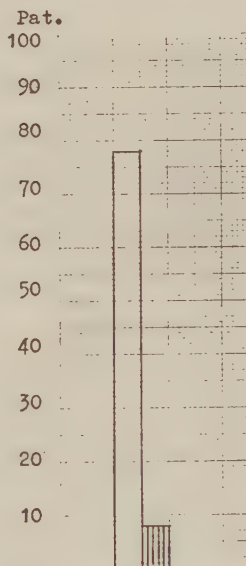


Abb. 32

Absolute Granulozytenzahlen im periph. Blut bei der letzten Kontrolle bei der gest. Pat. Gruppe (85)

- ☐ Pat. mit absoluten Granulozytenzahlen unter 2.000/cmm im periph. Blut
☒ Pat. " " " " zwischen 2.000-7.000/cmm " "
☒ Pat. " " " " über 7.000/cmm " "

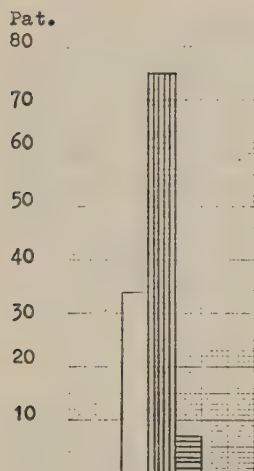


Abb. 33

Absolute Granulozytenzahlen im periph.Blut bei der Kontrolle nach Remission bei der überl.Pat.Gruppe mit der akuten Verlaufsform (116)

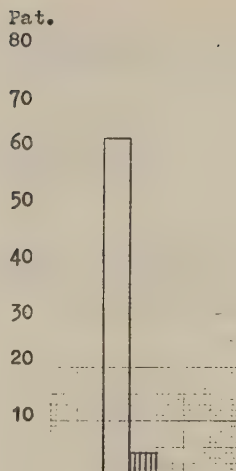


Abb. 34

Absolute Granulozytenzahlen im periph. Blut bei der letzten Kontrolle bei der gestorbenen Pat.Gruppe mit der akuten Verlaufsform (67)

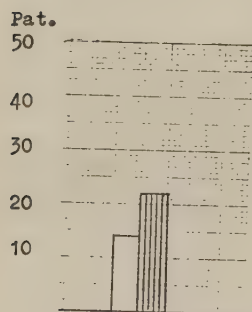


Abb. 35

Absolute Granulozytenzahlen im periph.Blut bei der Kontrolle nach Remission bei der überl.Pat.Gruppe mit der chronischen Verlaufsform (36)

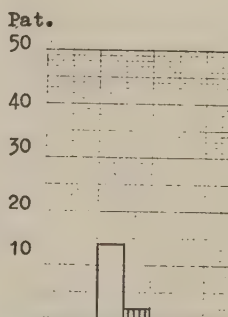


Abb. 36

Absolute Granulozytenzahlen im periph. Blut bei der letzten Kontrolle bei der gestorbenen Pat.Gruppe mit der chronischen Verlaufsform (16)

	Pat. mit absoluten Granulozytenzahlen unter 2.000/cmm im periph.Blut
	Pat. " " " zwischen 2.000-7.000/cmm " "
	Pat. " " " über 7.000/cmm " "

2) Eosinophile Zellen

Bei 131/240 Pat. (54,5%) wurden keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut nachgewiesen. Bei 57/240 Pat. (23,7%) bestand eine Eosinopenie. 42/240 Pat. (17,5%) boten eine normale Anzahl von eosinophilen Zellen, während bei 10/240 Pat. (4,1%) eine Eosinophilie nachgewiesen wurde.

	Pat.Zahl	%
keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut	131	54,5%
Eosinopenie	57	23,7%
normale Eosinophilenzahl	42	17,5%
Eosinophilie	10	4,1%

Tabelle 11 Der Gehalt an eosinophilen Zellen im peripheren Blut bei der Agranulozytose

Die überlebende Gruppe (155 Pat.)

Eosinophile Zellen waren im peripheren Blut von 64/155 Pat. (41,2%) nicht vorhanden. Bei 41/155 Pat. (26,4%) bestand eine Eosinopenie. Eine normale Anzahl von eosinophilen Zellen wurden bei 40/155 Pat. (25,8%) angetroffen. 10 Pat. (6,4%) boten eine Eosinophilie.

	Pat.Zahl	%
keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut	64	41,2%
Eosinopenie	41	26,4%
normale Eosinophilenzahl	40	25,8%
Eosinophilie	10	6,4%

Tabelle 12 Die überlebende Pat.Gruppe (155)

1) Die überlebende Gruppe mit der akuten Verlaufsform (116 Pat.)

Bei 43/116 Pat. (37,0%) wurden keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut angetroffen. Bei 35/116 Pat. (30,1%) bestand eine Eosinopenie. 32/116 Pat. (27,5%) boten eine normale Anzahl an eosinophilen Zellen. Bei 6/116 Pat. (5,1%) bestand eine Eosinophilie.

	Pat.Zahl	%
keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut	43	37,0%
Eosinopenie	35	30,1%
normale Eosinophilenzahl	32	27,5%
Eosinophilie	6	5,1%

Tabelle 13 Die überlebende Pat.Gruppe (116) mit der akuten Verlaufsform

2) Die überlebende Gruppe mit der chronischen Verlaufsform (36 Pat.)

Bei 20/36 Pat. (55,5%) waren keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut nachzuweisen. Eosinopenie bestand bei 6/36 Pat. (16,6%). Normale eosinophile Zellzahl wurde bei 6/36 Pat. (16,6%) angetroffen. Bei 4/36 Pat. (11,1%) bestand eine Eosinophilie.

	Pat.Zahl	%
keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut	20	55,5%
Eosinopenie	6	16,6%
normale Eosinophilenzahl	6	16,6%
Eosinophilie	4	11,1%

Tabelle 14 Die überlebende Pat.Gruppe (36) mit der chronischen Verlaufsform

3) Die überlebende Gruppe mit der cyclischen Verlaufsform (3 Pat.)

Bei einem Pat. (33,3%) wurden keine eosinophilen Zellen angetroffen. Die beiden anderen Pat. (66,6%) boten eine normale Anzahl von Zellen.

	Pat.Zahl	%
keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut	1	33,3%
Eosinopenie	-	-
normale Eosinophilenzahl	2	66,6%
Eosinophilie	-	-

Tabelle 15 Die überlebende Pat.Gruppe (3) mit der cyclischen Verlaufsform

Die gestorbene Gruppe (85 Pat.)

Bei 67/85 Pat. (78,8%) ließen sich keine eosinophilen Zellen nachweisen. Eine Eosinopenie bestand bei 16/85 Pat. (18,8%), während bei nur 2/85 Pat. (2,3%) eine normale Anzahl von eosinophilen Zellen angetroffen wurde.

Nach Blutbildkontrolle waren bei 75 Pat. (88,2%) keine eosinophilen Zellen nachzuweisen. Neben 9 Pat. (10,5%) mit Eosinopenie ließ sich nur bei einem Pat. (1,1%) eine Eosinophilie feststellen.

<u>bei niedrigstem, weißem Blutbild</u>			<u>letzte Kontrolle</u>	
%	Pat.Zahl		Pat.Zahl	%
78,8%	67	keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut	75	88,2%
18,8%	16	Eosinopenie	9	10,5%
2,3%	2	normale Eosinophilenzahl	-	-
-	-	Eosinophilie	1	1,1%

Tabelle 16 Die gestorbene Pat.Gruppe (85)

1) Die gestorbene Gruppe mit der akuten Verlaufsform (67 Pat.)

Bei 11/67 Pat. (16,4%) ließ sich eine Eosinopenie nachweisen und bei 2/67 (3,0%) eine normale eosinophile Zellzahl im peripheren Blut. Bei den restlichen 54/67 Pat. (80,5%) waren keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut nachzuweisen.

Nach Blutbildkontrolle wurden bei 61 Pat. (91%) keine eosinophilen Zellen festgestellt. Bei 5 Pat. (7,4%) ließ sich eine Eosinopenie und bei einem Pat. (1,5%) eine Eosinophilie feststellen.

bei niedrigstem, weißem Blutbild			letzte Kontrolle	
%	Pat.Zahl		Pat.Zahl	%
80,5%	54	keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut	61	91,0%
16,4%	11	Eosinopenie	5	7,4%
3,0%	2	normale Eosinophilenzahl	-	-
-	-	Eosinophilie	1	1,5%

Tabelle 17 Die gestorbene Pat.Gruppe (67) mit der akuten Verlaufsform

2) Die gestorbene Gruppe mit der chronischen Verlaufsform (16 Pat.)

Eosinophile Zellen wurden bei 12/16 Pat. (75%) nicht nachgewiesen. Bei den übrigen 4/16 Pat. (25%) wurde eine Eosinopenie nachgewiesen. Die Kontrolluntersuchung ergab bei 3 Pat. weiterhin eine Eosinopenie, bei dem vierten eosinopenischen Pat. wurden keine eosinophilen Zellen mehr nachgewiesen.

bei niedrigstem, weißem Blutbild			letzte Kontrolle	
%	Pat.Zahl		Pat.Zahl	%
75,0%	12	keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut	13	81,2%
25,0%	4	Eosinopenie	3	18,7%
-	-	normale Eosinophilenzahl	-	-
-	-	Eosinophilie	-	-

Tabelle 18 Die gestorbene Pat.Gruppe (16) mit der chronischen Verlaufsform

3) Die gestorbene Pat.Gruppe mit der cyclischen Verlaufsform (2 Pat.)

Bei einem Pat. waren keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut festzustellen. Dagegen bestand bei dem zweiten Pat. eine Eosinopenie.

bei niedrigstem, weißem Blutbild			letzte Kontrolle	
%	Pat.Zahl		Pat.Zahl	%
50%	1	keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut	1	50%
50%	1	Eosinopenie	1	50%
-	-	normale Eosinophilenzahl	-	-
-	-	Eosinophilie	-	-

Tabelle 19 Die gestorbene Pat.Gruppe (2) mit der cyclischen Verlaufsform

240 Pat.	<u>Keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut</u> 131 Pat.	<u>Eosinopenie</u> 57 Pat.	<u>normale Eosinophilenzahl</u> 42 Pat.	<u>Eosinophilie</u> 10 Pat.
Überlebende 155	64 (48,8%)	41 (71,9%)	40 (95,2%)	10 (100%)
Gestorbene 85	67 (51,1%)	16 (28,0%)	2 (4,7%)	- -

Tabelle 20 Verringerung der Letalität bei Zunahme der eosinophilen Zellen im peripheren Blut

Die basophilen Zellen

Insgesamt wurden bei 32/240 Pat. (13,3%) basophile Zellen im peripheren Blut nachgewiesen. Bei 22/240 Pat. (9,16%) lag eine Basophilie vor und bei 10/240 Pat. (4,16%) wurden unter 50 basophile Zellen nachgewiesen. Bei den restlichen 208 Pat. (86,6%) ließen sich keine basophilen Zellen im peripheren Blut feststellen.

Eine Basophilie wurde bei 20 Pat. mit dem akuten Verlauf festgestellt. 18 Pat. (90%) überlebten und 2 Pat. (10%) starben. Die zwei Pat. mit dem chronischen Verlauf überlebten die Krankheit.

Von den 10 Pat. mit basophilen Zellen unter 50/cmm gehörten 6 Pat. der akuten und 4 Pat. der chronischen Verlaufsform an. Von den 6 Pat. überlebten 5 (83,3%) und von den 4 Pat. 3 (75%).

Von den 22 Pat. mit der Basophilie überlebten 20 (90,9%), während von den 10 Pat. mit basophilen Zellen unter 50/cmm 8 (80%) überlebten.

32 Pat.	akut = 26 Pat.		chronisch = 6 Pat.	
	überl.	gest.	überl.	gestorben
unter 50 basophile Zellen	5	1	3	1
10	50%	10%	30%	10%
Basophilie	18	2	2	-
22	81,8%	9,1%	9,1%	-

Tabelle 21 Verringerung der Letalität bei der Pat. Gruppe, die basophile Zellen im peripheren Blut aufwies

4) Lymphozyten

Es ließ sich anhand der absoluten Lymphozytenzahlen bei insgesamt 121/240 Pat. (50,4%) eine Lymphozytopenie und bei 4/240 Pat. (1,6%) eine Lymphozytose feststellen. Bei den restlichen 115/240 Pat. (47,9%) bestand eine normale Lymphozytenzahl im peripheren Blut (s. Tab. 22).

	<u>Lymphozytopenie</u>	<u>normale Lymphozytenzahl</u>	<u>Lymphozytose</u>
240 Pat.	121 = 50,4%	115 = 47,9%	4 = 1,6%
überlebend	73 60,3%	80 69,5%	2 50%
gestorben	48 39,6%	35 30,4%	2 50%

Tabelle 22 Die Letalität bei der Agranulozytose unter Berücksichtigung der absoluten Lymphozytenzahlen im peripheren Blut

A) Lymphozytopenien

Bei insgesamt 121/240 Pat. (50,4%) wurde eine absolute Lymphozytopenie im peripheren Blut festgestellt. 73/121 Pat. (60,3%) gehörten zu der überlebenden und 48/121 (39,6%) zu der gestorbenen Gruppe (s. Tab. 22, Seite 64).

Einteilung der Lymphozytopenien unter Berücksichtigung der absoluten Monozytenzahlen im peripheren Blut:

1) Lymphozytopenie bei gleichzeitig fehlenden Monozyten (47 Pat.)

29/47 Pat. (61,7%) gehörten zu der überlebenden Gruppe und 18/47 Pat. (38,2%) zu der gestorbenen.

2) Lymphozytopenie bei gleichzeitiger Monozytopenie (57 Pat.)

30/57 Pat. (52,6%) überlebten und 27/57 (47,3%) starben.

3) Lymphozytopenie bei gleichzeitig normaler Monozytenzahl (13 Pat.)

Es überlebten 10/13 Pat. (76,9%) und 3/13 Pat. (23,07%) starben.

4) Lymphozytopenie bei gleichzeitiger Monozytose (4 Pat.)

Alle 4 Pat. (3,3%) überlebten (s. Tab. 23).

Einteilung der Lymphozytopenien im Zusammenhang mit den Veränderungen der Monozytenzahlen im peripheren Blut				
121 Pat.	fehlende Monozyten 47 Pat.=38,8%	<u>Monozytopenie</u> 57 Pat.=47,1%	normale Monozytenzahl 13 Pat.=10,7%	<u>Monozytose</u> 4 Pat.=3,3%
überlebend 73 Pat.=60,3%	29 61,7%	30 52,6%	13 76,9%	4 100%
gestorben 48 Pat.=39,6%	18 38,2%	27 47,3%	3 23,1%	- -

Tabelle 23 Letalität bei den Pat. mit absoluter Lymphozytopenie in Beziehung zu den absoluten Monozytenzahlen im peripheren Blut

B) Die Patientengruppe mit der normalen Lymphozytenzahl (115 Pat.)

80/115 Pat. (69,5%) überlebten und 35/115 Pat. (30,4%) starben

(s. Tab. 22, Seite 64 und Tab. 24 unten).

Einteilung der Pat. Gruppe mit normaler Lymphozytenzahl unter Berücksichtigung der Veränderungen der absoluten Monozytenzahlen im peripheren Blut:

1) Normale Lymphozytenzahl bei gleichzeitigem Fehlen von Monozyten im peripheren Blut (21 Pat.)

14/21 Pat. (66,6%) gehörten zu der überlebenden Gruppe und 7/21 Pat. (33,3%) zu der gestorbenen Gruppe (s. Tab. 24).

2) Normale Lymphozytenzahl bei gleichzeitiger Monozytopenie im peripheren Blut (33 Pat.)

Es überlebten 23/33 Pat. (69,7%) und 10/33 Pat. (30,3%) starben (s. Tab. 24).

3) Normale Lymphozyten- und Monozytenzahl im peripheren Blut (50 Pat.)

33/50 Pat. (66%) überlebten und 17/50 Pat. (34%) starben (s. Tab. 24).

4) Normale Lymphozytenzahl bei gleichzeitiger Monozytose (11 Pat.)

10/11 Pat. (90,9%) überlebten und 1/11 Pat. (9,1%) starb (s. Tab. 24).

<u>Normale Lymphozytenzahl bei beeinträchtigter Monozytenzahl</u>				
115 Pat.	<u>Fehlende Monozyten</u> 21 Pat.=18,2%	<u>Monozytopenie</u> 33 Pat.=28,7%	<u>normale Monozytenzahl</u> 50 Pat.=43,4%	<u>Monozytose</u> 11 Pat.=9,5%
überlebend	14	23	33	10
80 Pat.=69,5%	66,6%	69,7%	66%	90,9%
gestorben	7	10	17	1
35 Pat.=30,4%	33,3%	30,3%	34,0%	9,1%

Tabelle 24 Letalität bei den Pat. mit normalen Lymphozytenzahlen und beeinträchtigten absoluten Monozytenzahlen im peripheren Blut

C) Lymphozytosen

Bei 4/240 Pat. (1,6%) ließ sich eine Lymphozytose feststellen.

2/4 Pat. (50%) überlebten und 2/4 Pat. (50%) starben (s. Tab. 22, Seite 64).

Einteilung der Lymphozytosen unter Berücksichtigung der Veränderungen der absoluten Monozytenzahl im peripheren Blut:

1) Lymphozytose bei gleichzeitigem Fehlen von Monozyten (1 Pat.)

Der Pat., der im peripheren Blut 4.140 Lymphozyten/cmm aufwies, überlebte (s. Tab. 25).

2) Lymphozytose bei gleichzeitiger normaler Monozytenzahl (2 Pat.)

Beide Pat. - der eine mit 4.650 und der andere mit 5.076 Lymphozyten/cmm im peripheren Blut - starben (s. Tab. 25).

3) Lymphozytose mit gleichzeitiger Monozytose (1 Pat.)

Der Pat. mit 5.028 Lymphozyten/cmm im peripheren Blut überlebte (s. Tab. 25).

<u>Lymphozytose bei gleichzeitig beeinträchtigter Monozytenzahl</u>				
	<u>Fehlende Monozyten</u>	<u>Monozytopenie</u>	<u>normale Monozytenzahl</u>	<u>Monozytose</u>
4 Pat.	1 Pat.=25%	2 Pat.=50%	-	1 Pat.=25%
überlebend 2 Pat.=50%	1 100%	-	-	1 100%
gestorben 2 Pat.=50%	-	2 100%	-	-

Tabelle 25 Letalität bei den Pat. mit Lymphozytose und gleichzeitig beeinträchtigten Monozytenzahlen im peripheren Blut

5) Monozyten

Bei 69/240 Pat. (28,7%) waren keine Monozyten im peripheren Blut nachzuweisen. Eine Monozytopenie ließ sich bei 90/240 Pat. (37,5%) feststellen. Bei 65/240 Pat. (27,1 %) lag eine normale Monozytenzahl im peripheren Blut vor. 16/240 Pat. (6,6%) boten eine Monozytose (s.Tab.26).

240 Pat.	fehlende Monozyten 69 Pat.=28,7%	Monozytopenie 90 Pat.=37,5%	normale Monozytenzahl 65 Pat.=27,1%	Monozytose 16 Pat.=6,6%
überlebend 155 Pat.	44 63,7%	53 58,8%	43 66,1%	15 93,7%
gestorben 85 Pat.	25 36,2%	37 41,1%	22 33,8%	1 6,2%

Tabelle 26 Die Letalität bei der Agranulozytose in Beziehung zu den absoluten Monozytenzahlen im peripheren Blut

240 Pat.		<u>Lymphozytopenie</u>		<u>normale Lympho- zytenzahl</u>		<u>Lymphozytose</u>	
		121 = 50,4%		115 = 47,9%		4 = 1,6%	
		überl. 73 60,3%	gest. 48 39,6%	überl. 80 69,5%	gest. 35 30,4%	überl. 2 50%	gest. 2 50%
<u>fehlende</u> <u>Monozyten</u>	überl. 44 = 63,7%	29 61,7%	×	14 66,6%	×	1 100%	×
69 Pat. = 28,7%	gest. 25 = 36,2%	×	18 38,3%	×	7 33,3%	×	-
<u>Monozyto- penie</u>	überl. 53 58,8%	30 52,6%	×	23 69,7%	×	-	×
90 Pat. = 37,5%	gest. 37 41,1%	×	27 47,3%	×	10 30,3%	×	-
<u>normale</u> <u>Monozyten- zahl</u>	überl. 43 66,1%	10 76,9%	×	33 66 %	×	-	×
65 Pat. = 27,08%	gest. 22 33,8%	×	3 23,07%	×	17 34 %	×	2 100%
<u>Monozytose</u>	überl. 15 93,7%	4 100%	×	10 90,9%	×	1 100%	×
16 Pat. = 6,6%	gest. 1 6,2%	×	-	×	1 9,1%	×	-

Tabelle 27

• Die Letalität in Abhängigkeit von den absoluten Monozyten-
zahlen unter gleichzeitiger Berücksichtigung der absoluten
Lymphozytenzahlen im peripheren Blut

Erythrozyten

Nachdem bei allen 240 Pat. die Erythrozyten bei der Krankenhausaufnahme bestimmt wurden, stellten wir bei 144 Pat. (60%) über 4,0 Mill./cmm und bei 96 Pat. (40%) unter 4,0 Mill. Erythrozyten/cmm im peripheren Blut fest. 37 Pat. (15,4%) boten gleichzeitig eine Thrombozytopenie - 25 Pat. (10,4%) hatten Thrombozyten unter 100.000/cmm und 12 Pat. (5%) Thrombozyten zwischen 100.000 und 150.000/cmm -. Bei weiteren 37 Pat. (15,4%) waren die Thrombozytenzahlen normal (zwischen 150.000 und 400.000 Thrombozyten/cmm im peripheren Blut) und bei den übrigen 22 Pat. (9,1%) waren die Thrombozyten nicht gezählt worden.

Erythrozyten zwischen 3,5 - 4,0 Mill./cmm im peripheren Blut waren bei 46/240 Pat. (19,1%) - 22/240 Pat. (9,1%) ohne, 16/240 Pat. (6,6%) mit Thrombozytopenie und 8/240 Pat. (3,3%) mit nicht gezählten Thrombozyten - festzustellen. Bei 34/240 Pat. (14,1%) schwankten die Erythrozytenzahlen zwischen 3,0 - 3,5 Mill./cmm - 12/240 Pat. (5%) ohne, 11/240 Pat. (4,5%) mit Thrombozytopenie und 11/240 Pat. (4,5%) mit nicht gezählten Thrombozyten - (s. Tab. 28, 29, Seite 72, Tab. 30, Seite 73 und Tab. 31, Seite 74).

Zwischen 2,0 und 3,0 Mill./cmm lagen die Erythrozytenwerte im peripheren Blut bei 15/240 Pat. (6,2%) - 3/240 (1,2%) ohne und 9/240 Pat. (3,7%) mit Thrombozytopenie und 3/240 Pat. (1,2%) mit nicht gezählten Thrombozyten -. Erythrozyten zwischen 1,5 - 2,0 Mill./cmm ließen sich bei nur einem Pat. (0,4%) nachweisen. Bei diesem letztgenannten Pat. lag gleichzeitig eine Thrombozytopenie, und zwar unter 100.000/cmm, vor.

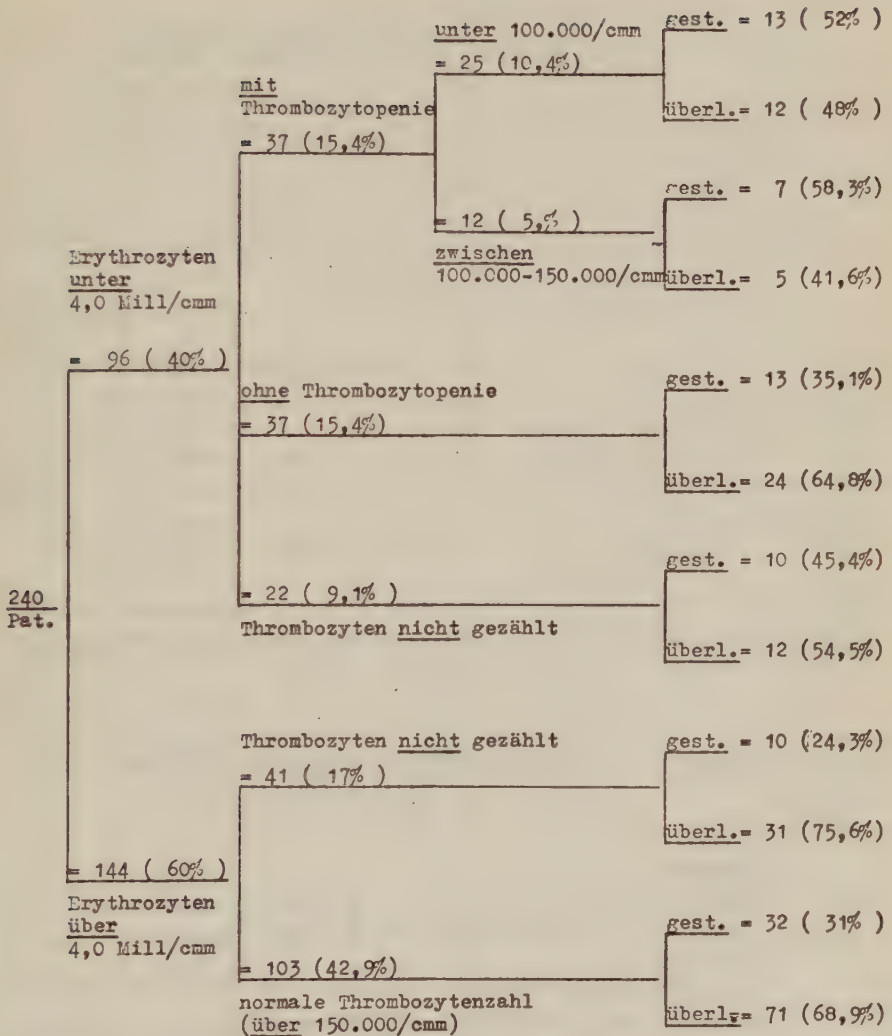


Abb. 37 Die Veränderungen der Erythrozytenzahlen unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Thrombozytenzahlen im peripheren Blut bei der Agranulozytose

Erythrozytenzahlen/cmm im peripheren Blut					
		3,5-4,0 Mill/cmm	3,0-3,5 Mill/cmm	2,0-3,0 Mill/cmm	1,5-2,0 Mill/cmm
96 Pat.		46	34	15	1
akut 74 Pat.= 77,08%	überlebt 43 Pat.=56,7%	19	18	6	X -
	gestorben 31 Pat.=43,2%	13	9	8	1
chronisch 21 Pat.= 21,8%	überlebt 9 Pat.=42,8%	8	1	X -	X -
	gestorben 12 Pat.=57,1%	6	5	1	X -
cyclisch 1 Pat.= 1,04%	überlebt 1 Pat.=100%	-	1	X -	X -

Tabelle 28 Letalität bei der Pat.Gruppe (96) mit Erythrozytenzahlen im peripheren Blut unter 4,0 Mill/cmm

ohne Thrombozytopenie		3,5-4,0 Mill/cmm	3,0-3,5 Mill/cmm	2,0-3,0 Mill/cmm	1,5-2,0 Mill/cmm
37 Pat.		22	12	3	-
akut 26 Pat.	überlebt 17 Pat.=65,4%	11	5	1	X -
	gestorben 9 Pat.=34,5%	2	5	2	X -
chronisch 11 Pat.	überlebt 7 Pat.=63,6%	6	1	X -	X -
	gestorben 4 Pat.=36,3%	3	1	X -	X -

Tabelle 29 Letalität bei der Pat.Gruppe (37) mit Erythrozytenzahlen unter 4,0 Mill/cmm ohne Beeinträchtigung der Thrombozytenzahlen

74/96 Pat. (77,08%) gehörten zur akuten Verlaufsform, davon überlebten 43 Patienten. Zum chronischen Verlauf gehörten 21/96 Pat. (21,8%), davon überlebten 9 Patienten. Zum cyclischen Verlauf gehörte nur ein Pat. (1,04%), der die Krankheit überlebte (s.Tab.28,Seite 72).

Erythrozytenzahlen/cmm im peripheren Blut				
Thrombozyten nicht gezählt 22 Pat.		3,5-4,0 Mill/cmm	3,0-3,5 Mill/cmm	2,0-3,0 Mill/cmm
		8	11	3
akut 20 Pat.= 90,9%	überlebt 11 Pat.=55%	1	8	2
	gestorben 9 Pat.=45%	6	2	1
chronisch 2 Pat.= 9,1%	überlebt 1 Pat.=50%	1	×	×
	gestorben 1 Pat.=50%	×	4	×

Tabelle 30 Letalität bei der Pat.Gruppe (22) mit beeinträchtigter Erythrozytenzahl im peripheren Blut bei nicht gezählten Thrombozytenzahlen

53/96 Pat. (55,8%) mit Erythrozytenzahlen unter 4,0 Mill./cmm überlebten die Krankheit. 24/37 Pat. (64,8%) ohne, 17/37 Pat. (45,9%) mit Thrombozytopenie und 12/22 Pat. (55,5%) mit nicht gezählten Thrombozytenzahlen überlebten die Krankheit (Tab. 28, 29, Seite 72, Tab. 30, Seite 73 und Tab. 31, Seite 74).

mit Thrombozytopenie 37 Pat.		akut 28		chronisch 8		cyclisch 1
Ery. Mill./cmm	Thrombo. /cmm	überl. 15	gest. 13	überl. 1	gest. 7	überl. 1
3,5-4,0 16 Pat.	unter 100.000 = 8 Pat.	4	2	1	1	X
	100.000- 150.000 = 8 Pat.	3	3	X	2	X
3,0-3,5 11 Pat.	unter 100.000 = 8 Pat.	4	1	X	2	1
	100.000- 150.000 = 3 Pat.	1	1	X	1	X
2,0-3,0 9 Pat.	unter 100.000 = 8 Pat.	2	5	X	1	X
	100.000- 150.000 = 1 Pat.	1	X	X	X	X
1,5-2,0 1 Pat.	unter 100.000 = 1 Pat.	X	1	X	X	X
	100.000- 150.000 = - Pat.	X	X	X	X	X

Tabelle 31 Letalität bei der Pat. Gruppe (37) mit Erythrozytenzahlen im peripheren Blut unter 4,0 Mill./cmm und gleichzeitiger Thrombozytopenie

Bei Blutbildkontrollen während des stationären Aufenthaltes wurden bei 165/240 Pat. (68,7%) Erythrozyten über 4,0 Mill./cmm und nur noch bei 75/240 Pat. (31,2%) Erythrozyten unter 4,0 Mill./cmm - 31/240 Pat. (12,9%) ohne, 32/240 Pat. (13,3%) mit Thrombozytopenie und 12/240 Pat. (5%) mit nicht gezählter Thrombozytenzahl - festgestellt.

Bei 43/240 Pat. (17,9%) lagen die Erythrozytenzahlen im peripheren Blut zwischen 3,5 - 4,0 Mill./cmm - 23 Pat. ohne und 14 Pat. mit Thrombozytopenie sowie 6 Pat. mit nicht gezählten Thrombozytenzahlen -, bei 24/240 Pat. (10%) zwischen 3,0 - 3,5 Mill./cmm - 8 Pat. ohne, 10 Pat. mit Thrombozytopenie und 6 Pat. mit nicht gezählten Thrombozytenzahlen - und bei 8/240 Pat. (3,3%), bei denen gleichzeitig eine Thrombozytopenie vorlag, schwankten die Erythrozyten zwischen 2,0 - 3,0 Mill./cmm. Erythrozytenzahlen unter 2,0 Mill./cmm ließen sich bei der Kontrolle nicht nachweisen (s. Tab 32 unten, Tab. 33, Seite 77, Tab. 34 u. 35, S.78).

Erythrozytenzahlen/cmm im peripheren Blut

		3,5-4,0 Mill./cmm	3,0-3,5 Mill./cmm	2,0-3,0 Mill./cmm
75 Pat.		43=57,3%	24=32%	8 = 10,6%
akut 55 Pat. = 73,3%	überlebt			
	27 Pat.	17	8	2
	gestorben			
	28 Pat.	14	10	4
chronisch 19 Pat. = 25,3%	überlebt			
	7 Pat.	6	1	-
	gestorben			
	12 Pat.	5	5	2
cyclisch 1 Pat. = 1,3%	überlebt			
	1 Pat.	1	-	-

Tabelle 32 Letalität bei der Pat. Gruppe (75), bei deren Blutbildkontrollen Erythrozytenzahlen unter 4,0 Mill./cmm festgestellt wurden

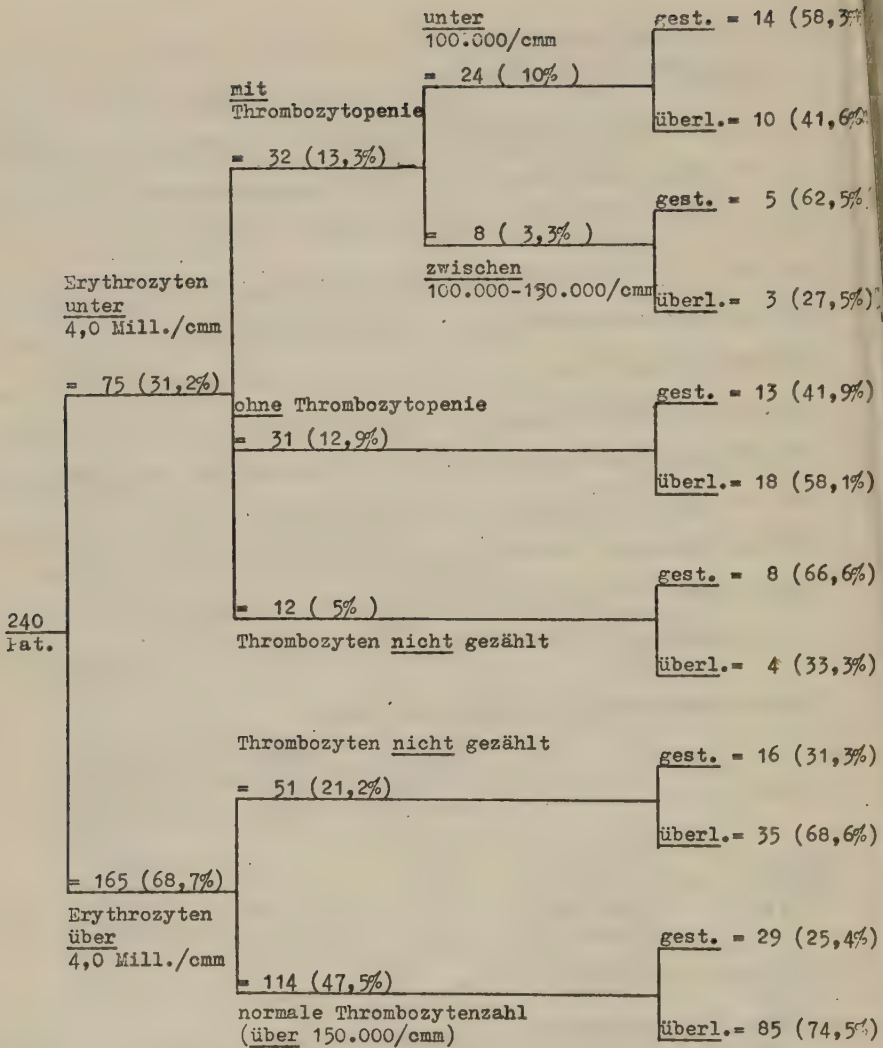


Abb. 38

Die Veränderungen der Erythrozytenzahlen unter gleichzeitiger Berücksichtigung der Thrombozytenzahlen im peripheren Blut nach Kontrolle bei der Agranulozytose

Von den 75 Pat. gehörten 55 Pat. (73,3%) zum akuten Verlauf, von denen 27/55 (49,1%) überlebten. Von den 19/75 Pat. (25,3%) mit dem chronischen Verlauf überlebten 7/19 (36,8%). Die einzige Patientin mit dem cyclischen Verlauf überlebte ebenfalls die Krankheit. (s. Tab. 32, Seite 75).

Erythrozytenzahlen/cmm im peripheren Blut			
ohne		3,5-4,0	3,0-3,5
Thrombozytopenie		Mill./cmm	Mill./cmm
31 Pat.		23	8
		74,1%	25,8%
	überlebt		
akut	12 Pat.=57,1%	11	1
	gestorben		
21 Pat.	9 Pat.=42,8%	4	5
= 67,7%			
	überlebt		
chronisch	6 Pat.=60%	5	1
	gestorben		
10 Pat.	4 Pat.=40%	3	1
= 32,2%			

Tabelle 33 Letalität bei der Pat. Gruppe (31), bei der nach Blutbildkontrolle Erythrozyten unter 4,0 Mill./cmm ohne Thrombozytopenie festgestellt wurden

Von den 75 Pat. überlebten 35 Pat. (46,4%). Von den 31 Pat. ohne Thrombozytopenie überlebten 18 (58,06%), von denen mit gleichzeitiger Thrombozytopenie überlebten 13/32 Pat. (40,6%) und 4/12 Pat. (33,3%) mit nicht gezählten Thrombozyten überlebten ebenfalls die Krankheit (s. Tab. 32, Seite 75, Tab. 33 oben, Tab. 34, 35, Seite 78).

Erythrozytenzahlen /cmm im peripheren Blut			
Thrombozyten nicht gezählt 12 Pat.		3,5-4,0 Mill./cmm 6 Pat. 50%	3,0-3,5 Mill./cmm 6 Pat. 50%
akut 11 Pat. = 91,6%	überlebt 4 Pat.=36,3%	1	3
	gestorben 7 Pat.=63,6%	5	2
chronisch 1 Pat. = 8,3%	überlebt -	—	—
	gestorben 1 Pat.=100%	—	1

Tabelle 34 Letalität bei den Pat. (12) mit beeinträchtigten Erythrozytenzahlen im peripheren Blut und nicht gezählten Thrombozytenzahlen

32 Pat.		akut 23 Pat.		chronisch 8 Pat.		cyclisch 1 Pat.
Ery. Mill/cmm im peripheren Blut	Thromboz. Mill/cmm	überl. 11	gest. 12	überl. 1	gest. 7	überl. 1
3,5-4,0 unter 100.000 8 Pat. 25%		2	3	1	1	1
14 Pat. =43,7%	100.000- 150.000 6 Pat. 18,7%	3	2	—	1	—
3,0-3,5 unter 100.000 8 Pat. 25%		4	2	—	2	—
10 Pat. =31,2%	100.000- 150.000 2 Pat. 6,3%	—	1	—	1	—
2,0-3,0 8 Pat. = 25%	unter 100.000 8 Pat. 25%	2	4	—	2	—

Tabelle 35 Letalität bei den Pat. mit Thrombozytopenie und gleichzeitig beeinträchtigten Erythrozytenzahlen im peripheren Blut nach Kontrolle

Thrombozyten

Bei 177/240 Pat. (73,7 %) wurden die Thrombozytenzahlen im peripheren Blut während der stationären Behandlung gezählt.

Bei 112/177 Pat. (63,2%) waren die Thrombozytenzahlen normal (über 150.000 Thrombozyten/cmm), bei 11/177 Pat. (6,2%) lag eine Thrombozytose (über 400.000 Thrombozyten/cmm) vor - 4/177 Pat. (2,2%) mit Erythrozytenzahlen über 4,0 Mill./cmm und 7/177 Pat. (3,9%) mit Erythrozytenzahlen unter 4,0 Mill./cmm -. Bei 54/177 Pat. (30,5%) lag eine Thrombozytopenie (unter 150.000 Thrombozyten/cmm) vor - 38/177 Pat. (21,4%) mit Thrombozytenzahlen unter 100.000/cmm und 16/177 Pat. (9%) mit Thrombozytenzahlen zwischen 100.000-150.000 - (s. Abb. 39, Seite 80).

Bei 17/177 Pat. (9,6%) lag eine Thrombozytopenie mit Erythrozytenzahlen im peripheren Blut über 4,0 Mill./cmm vor, davon bei 13/177 Pat. (7,3%) Thrombozyten unter 100.000/cmm und bei 4/177 Pat. (2,2%) Thrombozyten zwischen 100.000 - 150.000/cmm. Die übrigen 37/177 Pat. (20,9%) hatten Erythrozytenzahlen unter 4,0 Mill./cmm - 25/177 Pat. (14,1%) hatten unter 100.000/cmm Thrombozyten und 12/177 Pat. (6,7%) zwischen 100.000 - 150.000/cmm (s. Abb. 39, Seite 80, Tab. 31, Seite 74, Tab. 37, Seite 81).

Von den 54 thrombozytopenischen Pat. gehörten 41 (75,9%) zum akuten Verlauf - 13/54 Pat. (24,07%) mit Erythrozyten über 4,0 Mill./cmm und 28/54 Pat. (51,8%) mit Erythrozyten unter 4,0 Mill./cmm -. 12/54 Pat. (22,2%) gehörten zum chronischen Verlauf - 4/54 Pat. (7,4%) mit Erythrozytenzahlen über 4,0 Mill./cmm und 8/54 Pat. (14,8%) mit Erythrozytenzahlen unter 4,0 Mill./cmm -. Eine Patientin (1,8%) mit Erythrozytenzahlen zwischen 3,0 - 3,5 Mill./cmm und Thrombozytenzahlen unter 100.000/cmm im peripheren Blut gehörte zum cyclischen Verlauf (s. Tab. 31, Seite 74 und Tab. 36, 37, Seite 81).

177 lat.			unter 100.000/cmm Thrombozyten	gest. = 3 (23,07%)
			über 4,0 Mill./cmm Erythrozyten	überl. = 10 (76,9%)
			= 17 (9,6%)	
			unter 150.000/cmm Thrombozytopenie	gest. = 1 (25%)
			= 54 (30,5%)	überl. = 3 (75%)
			Thrombozyten zwischen 100.000-150.000/cmm	gest. = 13 (52%)
			unter 100.000/cmm Thrombozyten	überl. = 12 (48%)
			= 25 (14,1%)	
			= 37 (20,9%)	gest. = 7 (58,3%)
			unter 4,0 Mill./cmm Erythrozyten	überl. = 5 (41,6%)
			= 12 (6,7%)	
			Thrombozyten zwischen 100.000-150.000/cmm	gest. = -----
			über 4,0 Mill./cmm Erythrozyten	überl. = 4 (100%)
			= 4 (2,2%)	
			= 11 (6,2%)	
			Thrombozytose über 400.000/cmm	gest. = 2 (28,5%)
			= 7 (3,9%)	überl. = 5 (71,4%)
			unter 4,0 Mill./cmm Erythrozyten	gest. = 39 (34,8%)
			= 112 (63,2%)	überl. = 73 (65,1%)
			normale Thrombozytenzahl im peripheren Blut	

Abb. 39

Die Beeinträchtigung der Thrombozytenzahlen unter Berücksichtigung der Erythrozytenzahlen im peripheren Blut bei der Agranulozytose

54 Pat.		unter 100.000/cmm 38 Pat.=70,3%	100.000 - 150.000/cmm 16 Pat.=29,6%
akut 41 Pat. = 75,9%	überlebt 25 Pat. = 61%	18	7
	gestorben 16 Pat. = 39%	12	4
chronisch 12 Pat. = 22,2%	überlebt 4 Pat. = 33,3%	3	1
	gestorben 8 Pat. = 66,6%	4	4
cyclisch 1 Pat.=1,8%	überlebt 1 Pat. = 100%	1	—

Tabelle 36 Verlaufsform und Letalität bei den 54 thrombozytopenischen Pat.

Erythrozyten über 4,0 Mill./cmm im peripheren Blut 17 Pat.		unter 100.000/cmm 13 Pat.=76,4%	100.000 - 150.000/cmm 4 Pat. =23,5%
akut 13 Pat. = 76,4%	überlebt 10 Pat. = 75,3%	8	2
	gestorben 3 Pat. = 24,6%	3	—
chronisch 4 Pat. 23,5%	überlebt 3 Pat. = 75%	2	1
	gestorben 1 Pat. = 25%	—	1

Tabelle 37 Verlaufsform und Letalität bei den 17 thrombozytopenischen Pat. mit Erythrozytenzahlen über 4,0 Mill./cmm im peripheren Blut

Von den 54 thrombozytopenischen Pat. überlebten 30/54 (66,5%) die Krankheit - 13/54 Pat. (24,07%) mit Erythrozytenzahlen über 4,0 Mill./cmm und 17/54 Pat. (31,4%) mit Erythrozytenzahlen unter 4,0 Mill./cmm -. Von den Überlebenden gehörten 25/54 Pat. (46,2%) zum akuten Verlauf - 10 Pat. mit Erythrozyten über und 15 Pat. mit Erythrozyten unter 4,0 Mill./cmm.

4 Pat. (7,4%) gehörten zum chronischen Verlauf - 3 Pat. mit Erythrozytenzahlen über und ein Pat. mit Erythrozytenzahlen unter 4,0 Mill./cmm im peripheren Blut. Eine Patientin mit Thrombozyten unter 100.000/cmm und mit Erythrozytenzahlen zwischen 3,0 - 3,5 Mill./cmm gehörte der cyclischen Verlaufsform an. Sie überlebte die Krankheit (s. Tab. 31, S.74; 36 u. 37., Seite 81).

Von den 38/54 Pat. (70,3%) mit Thrombozytenzahlen unter 100.000/cmm gehörten 22/38 Pat. (57,9%) zu den Überlebenden.

Von 16/54 Pat. (29,6%) mit Thrombozytenzahlen zwischen 100.000 - 150.000/cmm gehörten 8 (50%) zu der überlebenden Patientengruppe. (s. Tab. 36, Seite 81).

Im Laufe der stationären Behandlung zeigten die Kontrolluntersuchungen bei 50 Pat. (28,2%) weiterhin eine Thrombozytopenie, bei 10 Pat. (5,6%) eine Thrombozytose, und bei 117 Pat. (66,1%) fanden sich normale Thrombozytenzahlen im peripheren Blut (s. Abb. 40., Seite 83).

		unter 100.000/cmm		
		<u>Thrombozyten</u>	gest.	= 2 (33,3%)
	über			
	4,0 Mill./cmm	= 6 (3,3%)		
	<u>Erythrozyten</u>		überl.	= 4 (66,6%)
	= 18 (10,1%)			
			gest.	= 2 (16,6%)
		= 12 (6,7%)		
unter 150.000/cmm		<u>Thrombozyten</u>	überl.	= 10 (83,3%)
<u>Thrombozytopenie</u>		<u>zwischen</u>		
= 50 (28,2%)		100.000-150.000/cmm		
		unter 100.000/cmm	gest.	= 14 (58,3%)
		<u>Thrombozyten</u>		
		= 24 (13,5%)	überl.	= 10 (41,6%)
	= 32 (18,1%)			
	unter		gest.	= 5 (62,5%)
	4,0 Mill./cmm	= 8 (4,5%)		
	<u>Erythrozyten</u>	<u>Thrombozyten</u>	überl.	= 3 (37,5%)
		<u>zwischen</u>		
		100.000-150.000/cmm		
über				
4,0 Mill./cmm			gest.	= -----
<u>Erythrozyten</u>				
= 4 (2,2%)			überl.	= 4 (100%)
= 10 (5,6%)			gest.	= 2 (33,3%)
<u>Thrombozytose</u>				
über 400.000/cmm			überl.	= 4 (66,6%)
		= 6 (3,3%)		
	unter			
	4,0 Mill./cmm		gest.	= 40 (34,1%)
	<u>Erythrozyten</u>			
			überl.	= 77 (65,1%)
= 117 (66,1%)				
normale Thrombozytenzahl im peripheren Blut				

Abb. 40 Die Beeinträchtigung der Thrombozytenzahlen unter Berücksichtigung der Erythrozytenzahlen im peripheren Blut nach Blutbildkontrolle

Von den 50 Pat. lag bei 18/50 (36%) eine Thrombozytopenie mit Erythrozytenzahlen über 4,0 Mill./cmm - 6/50 Pat. (12%) mit Thrombozytenzahlen unter 100.000/cmm und 12/50 Pat. (24%) mit Thrombozyten zwischen 100.000 und 150.000/cmm - und bei 32 Pat. (64%) eine Thrombozytopenie mit Erythrozytenzahlen unter 4,0 Mill./cmm vor - 24/50 Pat. (48%) hatten wiederum Thrombozytenzahlen unter 100.000/cmm und 8/50 Pat. (16%) zwischen 100.000 und 150.000/cmm (s. Tab. 35, 38 u. 39, Seiten 78, 84, 85).

50 Pat.		unter 100.000/cmm 30 Pat.=60%	100.000 - 150.000/cmm 20 Pat.=40%
akut 37 Pat. = 74%	überlebt 22 Pat. = 59,4%	11	11
	gestorben 15 Pat. = 40,5%	11	4
chronisch 12 Pat. = 24 %	überlebt 4 Pat. = 33,3%	2	2
	gestorben 8 Pat. = 66,6%	5	3
cyclisch 1 Pat.=2%	überlebt 1 Pat. = 100%	1	X -

Tabelle 38 Verlaufsform und Letalität bei den 50 thrombozytopenischen Pat. nach Kontrolle während des stationären Aufenthaltes

37/50 (74%) der thrombozytopenischen Pat. gehörten zu der akuten Verlaufsgruppe, davon 14/50 Pat. (28%) mit Erythrozytenzahlen über und 23/50 Pat. (46%) mit Erythrozytenzahlen unter 4,0 Mill./cmm. Von 12/50 Pat. (24%) mit dem chronischen Verlauf hatten 4/50 Pat. (8%) Erythrozytenzahlen über und 8/50 Pat. (16%) Erythrozytenzahlen unter

4,0 Mill./cmm. Zur cyclischen Verlaufsgruppe gehörte eine Patientin (2%) mit Thrombozytenzahlen unter 100.000/cmm und Erythrozytenzahlen zwischen 3,5 - 4,0 Mill./cmm im peripheren Blut. (s. Tab. 35, 38 u. 39, Seite 78, 84 u. 85).

18 Pat.		unter 100.000/cmm 6 Pat.=33,3%	100.000 - 150.000/cmm 12 Pat.=66,6%
akut 14 Pat. = 77,7%	überlebt 11 Pat. = 78,5%	3	8
	gestorben 3 Pat. = 21,4%	2	1
chronisch 4 Pat. = 22,2%	überlebt 3 Pat. = 75%	1	2
	gestorben 1 Pat. = 25%	X -	1

Tabelle 39 Verlaufsform und Letalität bei den 18 thrombozytopenischen Pat. mit Erythrozyten im peripheren Blut über 4,0 Mill./cmm nach Kontrolle während des stationären Aufenthaltes

Insgesamt gehörten 27/50 Pat. (54%) mit Thrombozytopenie zu den Überlebenden, davon 22/50 Pat. (44%) mit dem akuten, 4/50 Pat. (8%) mit dem chronischen und eine Patientin (2%) mit dem cyclischen Verlauf (s. Tab. 38, Seite 84).

Von den 30/50 Pat. mit Thrombozytenzahlen unter 100.000/cmm gehörten 14/30 Pat. (46,4%) und von den 20/50 Pat. mit Thrombozytenzahlen zwischen 100.000 und 150.000/cmm 13/20 Pat. (65%) zu den Überlebenden (s. Tab. 38, Seite 84).

Thrombozytosen

Von 177 Pat., bei denen die Thrombozyten bestimmt wurden, zeigte sich bei 11/177 Pat. (6,2%) eine Thrombozytose, 4/11 Pat. (36,3%) mit Erythrozytenzahlen über und 7/11 Pat. (63,6%) mit Erythrozytenzahlen unter 4,0 Mill./cmm. 3/11 Pat. (27,2%) hatten Erythrozyten zwischen 3,5 - 4,0 Mill./cmm, 2/11 (18,1%) zwischen 3,0 - 3,5 Mill./cmm und 2 Pat. (18,1%) zwischen 2,0 - 3,0 Mill./cmm.

Alle Pat. mit Thrombozytosen machten einen akuten Verlauf durch; 9/11 (81,8%) überlebten die Krankheit und 2/11 Pat. (18,1%) sind gestorben. (s. Abb. 39, Seite 80 u. Tab. 40 unten).

11 Pat.		Erythrozytenzahlen im peripheren Blut			
		über	unter 4,0 Mill./cmm (7 Pat.=63,6%)		
		4,0 Mill./cmm	3,5-4,0	3,0-3,5	2,0-3,0
		4 Pat. = 36,3%	3 Pat.= 27,2%	2 Pat.= 18,1%	2 Pat.= 18,1%
akut	überlebt 9 Pat.=81,8%	4	3	1	1
11 Pat. = 100%	gestorben 2 Pat.=18,1%	- X	X	1	1

Tabelle 40

Die Häufigkeit der Thrombozytose mit Erythrozytenzahlen unter bzw. über 4,0 Mill./cmm bei der Anfangsuntersuchung

Nach durchgeführten Kontrolluntersuchungen der Thrombozytenzahlen waren 10 Pat. mit Thrombozytosen, 4 Pat. mit Erythrozytenzahlen über und 6 Pat. mit Erythrozytenzahlen unter 4,0 Mill./cmm - davon 5 mit Erythrozyten zwischen 3,5 - 4,0 Mill./cmm und 1 Pat. mit Erythrozytenzahlen zwischen 3,0 - 3,5 Mill./cmm - festzustellen.

Alle Pat. gehörten der akuten Verlaufsgruppe an.

8/10 Pat. (80%) gehörten zu den Überlebenden und 2/10 Pat. (20%) mit Thrombozytose gehörten zu den Gestorbenen. (s. Abb. 40, Seite 83 und Tab. 41, Seite 87).

		Erythrozytenzahlen im peripheren Blut		
		<u>über</u> 4,0 Mill./cmm 4 Pat.= 40%	<u>unter</u> 4,0 Mill./cmm (6Pat.=60%)	
10 Pat.			3,5-4,0 5 Pat.= 50%	3,0-3,5 1 Pat.= 10%
akut 10 Pat. = 100%	überlebt 8 Pat.=80%	4	4	X -
	gestorben 2 Pat.=20%	X	1	1

Tabelle 41 Häufigkeit der Thrombozytose mit Erythrozytenzahlen unter bzw. über 4,0 Mill./cmm nach Kontrolle

Diskussion

Die Störung der Granulozytopoese steht im Mittelpunkt der Agranulozytose-Erkrankung, dabei sind die Granulozyten im peripheren Blut stark herabgesetzt, gewöhnlich unter 1.000/cmm bis zum völligen Fehlen (BEGEMANN, BOCK, GROSS, ROHR, SCHULTEN u.a.). Das weiße Blutbild wird von den Lymphozyten und Monozyten beherrscht (BOCK, ROHR u.a.). Je ausgeprägter die Granulozytopenie ist, desto schlechter ist die Prognose (BOCK, ROHR u.a.). Nach GROSS besteht eine lose Korrelation zwischen Granulozytenzahl und Sterblichkeit. Oft liegt auch eine absolute Lymphozytopenie und/oder Monozytopenie vor (BOCK, GROSS, ROHR u.a.). In manchen Fällen können die Monozyten völlig fehlen und dabei wird das weiße Blutbild allein von den Lymphozyten beherrscht. Eine absolute Lymphozytose oder Monozytose kommt nicht selten vor. Nach BOCK und ROHR sind sie prognostisch günstig zu werten. Auch nach TISCHENDORF spricht die Monozytose für einen günstigen Verlauf. Die eosinophilen Zellen können aus dem peripheren Blut verschwunden, vermindert vorhanden oder auch vermehrt sein (ROHR). Nach BOCK ist die Zahl der eosinophilen Zellen prognostisch nicht verwertbar.

OLDERSHAUSEN fand bei 8/28 Pat. (28%) keine Granulozyten im peripheren Blut und bei den restlichen 20/28 Pat. (rd. 72%) Granulozyten unter 1.120/cmm.

Wir fanden bei 89/240 Pat. (37%) keine Granulozyten im peripheren Blut, bei 121/240 (50%) Granulozyten unter 500/cmm, bei 21 Pat. (8,7%) Granulozyten zwischen 500 - 1.000/cmm und bei 5/240 (2,08%) zwischen 1.000 - 1.500/cmm sowie bei 4/240 (1,6%) zwischen 1.500 -

2.000 Granulozyten pro cmm. (s. Abb. 20, Seite 36, Tab. 2, Seite 40)

Im Gegensatz zu GROSS stellten wir eine Letalitätszunahme mit zunehmender Verminderung der Granulozytenzahlen im peripheren Blut fest.

Unsere Untersuchungen ergaben eine Letalität von:

- 1) 43/89 (48,5%) bei der 1. Patientengruppe mit völligem Schwund der Granulozyten aus dem peripheren Blut,
- 2) 26/66 (39,3%) bei der 2. Patientengruppe mit Granulozyten unter 100/cmm im peripheren Blut,
- 3) 14/55 (25,4%) bei der Patientengruppe mit Granulozyten zwischen 100 - 500/cmm.
- 4) Mit 10/21 (47,6%) macht die 4. Patientengruppe (500 - 1.000 Granulozyten pro cmm) eine Ausnahme, jedoch stellt sie mit 21/240 (8,7%) eine nur kleine Gruppe dar.
- 5) Die 5. Patientengruppe (1.000 - 2.000 Granulozyten pro cmm im peripheren Blut) hatte mit 2/9 (22,2%) die niedrigste Letalitätsrate. (s. Abb. 28, 29, 30, Seite 48 u. 49)

Andererseits ließen sich bei der überlebenden Patientengruppe bei der Kontrolle des weißen Blutbildes bei 50/155 (32,2%) absolute Granulozytenzahlen unter 2.000/cmm - bei 13/155 (8,3%) unter 500 Granulozyten/cmm - und bei 105/155 (67,7%) über 2.000 Granulozyten pro cmm feststellen. Dagegen waren bei der gestorbenen Patientengruppe bei 78/85 (91,7%) unter 2.000 Granulozyten pro cmm - davon hatten 39/85 (45,8%) keine Granulozyten im peripheren Blut und 27/85 (31,7%) unter 500 Granulozyten pro cmm - und bei nur 7/85 (8,2%) Pat. Granulozyten zwischen 2.000 - 6.000/cmm nachzuweisen. Die letzteren Zahlen machen die enge Korrelation zwischen der Letalität und absoluten Granulozytenzahlen

im peripheren Blut deutlich. (s. Tab. 3, S. 50, Tab. 7, S. 53, Abb. 31 u. 32, S. 55)

Wir stellten rd. 50% Lymphozytopenien und 1,66% Lymphozytosen gegenüber 40% Lymphozytopenien bei GROSS fest. Er beobachtete 45% Monozytopenien, 15% Monozytosen und 20% mit normalen Monozytenzahlen. Unsere Zahlen lagen mit 90/240 (37%) Monozytopenien und 16/240 (6,6%) Monozytosen niedriger und mit 65/240 (27%) mit normalen Monozytenzahlen höher. Ferner registrierten wir 69/240 Pat. (rd. 28%) mit fehlenden Monozyten im peripheren Blut.

Die kleine Pat. Gruppe mit der Monozytose hatte eine günstige Prognose, ansonsten bestand keine enge Korrelation zwischen Letalität und vorhandenen absoluten Zahlen sowohl der Monozyten als auch der Lymphozyten im peripheren Blut. Somit hatte die Pat. Gruppe mit den fehlenden Monozyten keine schlechte Prognose.

Unsere Zahlen mit 57/240 (rd. 23%) Eosinopenie, 42/240 (rd. 17%) normale Eosinophilenzahl und 10/240 (rd. 4%) Eosinophilie lagen deutlich niedriger als die Ergebnisse von GROSS. Er fand 50% Eosinopenien, 35% mit normaler Eosinophilenzahl und 15% Eosinophilien. Bemerkenswert ist, und was bei GROSS vermißt wird, daß wir bei 131/240 Pat. (rd. 54%) keine eosinophilen Zellen im peripheren Blut nachweisen konnten. Hervorzuheben ist hier, daß die Pat. mit eosinophilen Zellen im peripheren Blut eine bessere Prognose hatten als die ohne. Die Tabelle 20 macht deutlich, wie die Letalitätskurve mit zunehmenden eosinophilen Zellzahlen im peripheren Blut kontinuierlich abnimmt. Bei der Pat. Gruppe, bei der keine eosinophilen Zellen im pe-

ipheren Blut nachgewiesen wurden, war die Letalität mit 67/131 Pat. (51,1%) deutlich hoch, bei den eosinopenischen Pat. war sie mit 16/57 (28%) deutlich abgestiegen. Die Letalität bei den Pat. mit normaler Eosinophilenzahl betrug lediglich 2/40 (4,7%) und bei der Pat. Gruppe mit Eosinophilie (10 Pat.) ist keiner gestorben. Die Tabellen 16 - 19 zeigen, daß bei fehlender Remission, also mit Fortschreiten der Krankheit, mehr eosinophile Zellen aus dem peripheren Blut verschwanden mit einer Ausnahme, bei der sich eine Eosinophilie entwickelte.

Basophile Zellen ließen sich bei 208/240 Pat. (86,6%) nicht nachweisen. Von der kleinen Pat. Gruppe 32/240 (13,3%) hatten 22/240 (9,1%) eine Basophilie (über 50 Zellen/cmm) und 10/240 Pat. (4,1%) basophile Zellen unter 50/cmm im peripheren Blut. Dabei war die Tatsache interessant, daß diese Pat. mit unter 20% eine niedrige Letalität aufwiesen.

Die Erythrozytopoese sowie Thrombozytopoese bleiben bei der Agr.-Erkrankung intakt (SCHULTZ u.a.). Nach anderen Autoren (GROSS, HORSTMANN, VOGEL u. ZACH 1967, HAUSWALD, HUNSTEIN u. PERINGS 1966, MÜLLER 1954, SCHLIFFARTH, FRENGER u. SCHRICKER 1957, STRUTTMANN 1963, WICK 1963 u.a.) werden nicht selten beide Systeme in Mitleidenschaft gezogen. HAUSWALD (1966) berichtete über eine Amidopyrin-Agr. mit Anämie bei völligem Schwund der Retikulozyten im Knochenmark und deutlicher Beeinträchtigung der Erythrozytopoese. GSELL berichtete 1965 über einen Fall von Agr. begleitet von Thrombozytopenie nach Chloramphenicol, der tödlich ausging. BOCK berichtete 1967 über 60% normale Erythrozyten und 35%

mit einer leichten Beeinträchtigung der Erythrozytenzahlen im peripheren Blut.

1967 stellte GROSS bei 32/53 Pat. (rd. 60%) normale Erythrozytenzahlen, bei 18/53 Pat. (rd. 35%) leichte Anämien über 10 g% Hämoglobin und außerdem bei rd. 90% normale Thrombozytenzahlen im peripheren Blut fest.

Auch WICK machte 1963 nähere Mitteilung über die Beteiligung der Erythrozytopoese bei Agranulozytose. Er beobachtete 10/25 Pat. (40%) mit Hämoglobin zwischen 70 - 80% und 4/25 Pat. (16%) mit Hämoglobin zwischen 60 - 70%.

Diese Angaben stimmen weitgehend mit unseren Ergebnissen überein.

Die Untersuchungen zeigten, daß bei 144/240 Pat. (60%) - nach Kontrolle 165/240 (68,7%) - die Erythrozytenzahlen im peripheren Blut über 4,0 Mill./cmm und bei 96/240 Pat. (40%) - nach Kontrolle 75/240 (31,2%) - unter 4,0 Mill./cmm lagen. Bei 80/240 Pat. (33,3%) - nach Kontrolle 67/240 (27,9%) - lagen die Erythrozyten zwischen 3,0 - 4,0 Mill./cmm und lediglich bei 16/240 Pat. (6,6%) - nach Kontrolle nur noch 8/240 (3,3%) - waren die Erythrozytenzahlen unter 3,0 Mill./cmm. Nur 10/240 Pat. (4,1%) hatten Erythrozyten unter 3,0 Mill. und Thrombozyten unter 100.000/cmm im peripheren Blut.

Insgesamt 54/177 Pat. (30,5%) - nach Kontrolle 50/177 (28,2%) - wiesen eine Thrombozytopenie mit und ohne Erythrozytenzahlenverminderung im peripheren Blut auf. Bei 16/177 Pat. (9%) - nach Kontrolle 20/177 (11,3%) - lagen die Thrombozyten zwischen 100.000 - 150.000/cmm und bei 38/177 Pat. (21,4%) - nach Kontrolle 30/177 (16,8%) - lagen die Thrombozytenzahlen unter 100.000/cmm.

Bei 11/177 Pat. (6,2%) - nach Kontrolle 10/177 (5,6%) - ließ sich eine Thrombozytose nachweisen.

Nicht unerwähnt bleiben sollen die 63/240 Pat. (26,2%), bei denen die Thrombozytenzahlen im peripheren Blut nicht bestimmt worden sind. Wahrscheinlich ist in dieser Pat. Gruppe ein geringer Prozentsatz von Thrombozytopenien und Thrombozytosen enthalten.

Bezüglich der Letalität läßt sich zusammenfassend feststellen, daß die Pat. Gruppe mit gleichzeitiger Verminderung der Erythro- und Thrombozyten eine höhere Letalitätsrate hatten als die Pat. Gruppen mit Verminderung einer dieser Zellgruppen.

Interessant scheint die Beobachtung von WICK über das häufige Auftreten thrombembolischer Komplikationen in der Remissionsphase der Agr. zu sein. Er fand bei der Anfangsuntersuchung 3/24 (rd. 12%) Thrombozytopenien, 1/24 (rd. 4%) Thrombozytose und bei 20/24 (rd. 83%) normale Thrombozytenzahlen, dabei waren nur bei einem Pat. (4%) die Thrombozyten deutlich herabgesetzt. Zu betonen ist aber, daß WICK nach weiteren Kontrollen bei 7/25 (28%) seiner Fälle eine Thrombozytose feststellte und damit höher lag als unsere Ergebnisse nach Kontrolle. WICK stellte 8/25 (32%) Thromboembolien, davon 20% mit letalem Ausgang, fest. Auch wir beobachteten einige Fälle, jedoch machen sie einen sehr geringen Prozentsatz aus.

Der Knochenmarksbefund bei der Aggranulozytose

Im Rahmen dieser Untersuchungen konnten 148 Myelogramme ausgewertet werden.

Bei 37/148 Pat. (25%) ergab sich eine Aplasie der Granulozytopoese, bei 2/148 Pat. (1,3%) ein promyelozytäres bzw. promyelozytär-myeloblastäres Mark, bei 41/148 Pat. (27,7%) ein myelozytär-promyelozytäres und bei 42/148 Pat. (28,3%) ein metamyelozytär-myelozytäres Mark. Bei 2/148 Pat. (1,3%) bestand der Verdacht auf Agr. und bei 6/148 Pat. (4,05%) ergab sich ein unauffälliger Knochenmarksbefund. (s. Tab. 42, Seite 95)

15/37 Pat. (40,5%) mit Aplasie der Granulozytopoese im Myelogramm überlebten und 22/37 Pat. (59,4%) starben. 14/20 (70%) der Pat. Gruppe mit dem Promyelozyten- bzw. dem promyelozytär-myeloblastären Mark überlebten und 6/20 Pat. (30%) sind gestorben.

Das Verhältnis bei der Pat. Gruppe mit dem myelozytär-promyelozytären Knochenmarksbefund lag bei 30/41 Pat. (73,1%), die überlebten gegenüber 11/41 Pat. (26,8%), die starben.

Beim metamyelozytär-myelozytären Mark war die Überlebenschance mit 37/42 Pat. (88,1%) am höchsten gegenüber 5/42 gestorbenen Pat. (11,9%).

Eine Aplasie der Granulozytopoese ließ sich bei 29/117 Pat. (24,7%) mit der akuten Verlaufsform - 12/29 Pat. (41,3%) überlebten - und bei 8/31 Pat. (25,8%) mit der chronischen Verlaufsform - 3/8 Pat. (37,5%) überlebten - feststellen. (s. Tab. 43, Seite 95 u. Tab. 44, Seite 96)

Ein promyelozytäres- bzw. promyelozytär-myeloblastäres Mark bestand bei 16/117 Pat. (13,6%) mit der akuten Verlaufsform - 11/16 Pat. (68,7%)

	Aplasie der Granu- lozytopoese	promyelozytär- bzw. promyelo- zytär-myelo- blastäres	myelozytär- promyelozy- täres	metamyelozytär- myelozytäres Mark
140 Pat.	37	20	41	42
überlebt 96 Pat.	15 40,5%	14 70%	30 73,1%	37 88,1%
gestorben 44 Pat.	22 59,4%	6 30%	11 26,8%	5 11,9%

Tabelle 42 Letalität bei den verschiedenen Knochenmarksbildern bei der Agranulozytose

akut 117 Pat.		chronisch 31 Pat.
29 = 24,7%	Aplasie 37 Pat. = 25%	8 = 25,8%
16 = 13,6%	promyelozytäres bzw. promyelozytär-myeloblastäres Mark 20 Pat. = 13,5%	4 = 12,9%
35 = 29,9%	myelozytär-promyelozytäres Mark 41 Pat. = 27,7%	6 = 19,3%
31 = 26,4%	metamyelozytär-myelozytäres Mark 42 Pat. = 28,3%	11 = 35,4%
2 = 1,7%	Verdacht auf Agr. 2 Pat. = 1,3%	--
4 = 3,4%	unauffällig 6 Pat. = 4%	2 = 6,4%

Tabelle 43 Die Knochenmarksbilder bei der akuten und chronischen Verlaufsform der Agranulozytose

überlebten - und bei 4/31 Pat. (12,9%) mit der chronischen Verlaufsform - 3/4 Pat. (75%) überlebten -. Bei 35/117 Pat. (29,9%) mit der akuten Verlaufsform - 25/35 Pat. (71,5%) überlebten - und bei 6/31 Pat. (19,3%) mit der chronischen Verlaufsform - 5/6 Pat. (83,3%) überlebten - war ein myelozytär-promyelozytäres Knochenmarksbild zu registrieren. Ein metamyelozytär-myelozytäres Mark zeigte sich bei 31/117 Pat. (26,4%) mit der akuten Verlaufsform - 28/31 Pat. (90,3%) überlebten - und bei 11/31 Pat. (35,4%) mit der chronischen Verlaufsform - 9/11 Pat. (81,8%) überlebten -. Bei 2/117 Pat. (1,7%) mit der akuten Verlaufsform bestand der Verdacht auf Agranulozytose. Bei 4/117 Pat. (3,4%) mit der akuten Verlaufsform und bei 2/31 (6,4%) mit der chronischen Verlaufsform waren die Myelogramme unauffällig.

akut 117 Pat.		Knochenmarksbefund	chronisch 31 Pat.	
überl. 79 = 67,5%	gestorb. 38 = 32,4%		überl. 22 = 70,9%	gestorb. 9 = 29,03%
12 41,3%	17 58,6%	Aplasie d. Granulozytopoese 37 Pat. = 25%	3 37,5%	5 62,5%
11 68,7%	5 31,2%	promyelozytär bzw. promyelozytär-myeloblastär 20 Pat. = 13,5%	3 75%	1 25%
25 71,5%	10 28,5%	myelozytär-promyelozytär 41 Pat. = 27,7%	5 83,3%	1 16,6%
28 90,3%	3 9,6%	metamyelozytär-myelozytär 42 Pat. = 28,3%	9 81,8%	2 18,1%
1 50%	1 50%	Verdacht auf Agranulozytose 2 Pat. = 1,3%	-	-
2 50%	2 50%	unauffällig 6 Pat. = 4,05%	2 100%	-

Tabelle 44

Die Knochenmarksbilder bei der Agranulozytose bei den verschiedenen Verlaufsformen

Diskussion

Im Knochenmark Agranulozytose-Kranker finden sich Veränderungen, die für diese Krankheit typisch sind und die die Diagnose erhärten. Die Granulozytopoese ist primär und in der Regel ausschließlich betroffen, d.h., die Erythrozyto- sowie Thrombozytopoese bleiben intakt (BOCK, ROHR u.a.). Im Knochenmark Agranulozytose-Kranker können verschiedene Reifungsgrade des myeloischen Systems fehlen, und die Veränderungen können bis zum völligen Fehlen der Granulozytopoese führen. Je nach Vorherrschen der Zellvorstufen der myeloischen Reihe spricht man von

- 1) einem metamyelozytär-myelozytären,
- 2) einem myelozytär-promyelozytären,
- 3) einem promyelozytären bzw. promyelozytär-myeloblastären Mark und
- 4) Aplasie der Granulozytopoese bei völligem Schwund des myeloischen Systems.

Das linksverschobene Mark bezeichnen BOCK und ROHR als prognostisch günstig und das mit Aplasie der Granulozytopoese als am ungünstigsten. SCHULTEN (1957) glaubt, daß die Markbilder bei der Agr. nur Phasen im Verlauf der Krankheit darstellen "... indem auf ein zunächst ziemlich wenig verändertes Mark ein sehr zellarmes und dann ein solches folgt, das von einer sehr großen Zahl von Promyelozyten beherrscht wird" (SCHULTEN). Die Feststellung eines Promyelozytenstadiums läßt nach seiner Auffassung auf einen günstigen Ausgang hoffen.

BOCK, ROHR und andere Autoren vertreten die Ansicht, daß die Granulozytenzerstörung infolge der Antigen-Antikörper-Reaktion nicht nur im peri-

pereren Blut, sondern auch im Knochenmark stattfindet. Demgegenüber steht die von MOESCHLIN vertretene Meinung, daß die Antigen-Antikörper-Reaktion nur im peripheren Blut stattfindet und dabei das zellarme Mark Ausdruck eines Erschöpfungszustandes infolge des erhöhten Bedarfs an Granulozyten sei.

Die Hypothese von NAEGELI (1935) einer Ausschwemmungshemmung des Knochenmarks bei der Agr. wurde durch die von BOCK und ROHR vertretene Meinung einer Reifungshemmung des Knochenmarks ersetzt. Obwohl bei der Agr. die Erythrozytopoese sowie die Thrombozytopoese nicht betroffen sind, wie bereits an einer anderen Stelle erwähnt, werden sie doch in manchen Fällen sekundär beeinträchtigt (GROSS, SCHEIFFARTH u.a.). SCHEIFFARTH, FRENGER und SCHRICKER haben 1957 auf eine vorübergehende unspezifische Störung der Erythro- sowie Thrombozytopoese hingewiesen.

Während GROSS 1967 anhand von 34 Knochenmarksbefunden bei rd. 37% eine Aplasie der Granulozytopoese, bei 34% ein promyelozytär-myelozytäres und bei rd. 5% ein metamyelozytär-myelozytäres Mark und schließlich bei rd. 13% ein unauffälliges Myelogramm fand, stellte OLDERSHAUSEN von 13 Knochenmarksbefunden bei rd. 23% linksverschobene, bei rd. 30% eine aplastische Granulozytopoese und ferner bei 17% eine unreife Granulozytopoese fest. Ferner stellte er bei rd. 30% gegenüber rd. 13,5% (20/148 Pat.) von uns ein Promyelozyten-Mark fest. Dagegen stellten wir mit 42/148 Pat. (28,3%) mehr metamyelozytär-myelozytäre Markbilder und 25% aplastische Granulozytopoese weniger als die beiden Autoren fest. Wie bei GROSS stellten wir auch unauffällige Myelogramme fest, jedoch mit 6/148 Pat. (4%) nur ein Drittel davon. Darüber hinaus bestand in 2/148 Fällen (1,3%) der Verdacht auf Agranulozytose.

Hinsichtlich der prozentuellen Verteilung der verschiedenen Knochenmarksbilder ergaben sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen der akuten und der chronischen Verlaufsform. Obwohl nach Auffassung mancher Autoren (SCHULTEN u.a.) die Knochenmarksbefunde prognostisch nicht mehr verwertbar sind, erzielten wir in dieser Hinsicht interessante Ergebnisse: Wir stellten eine enge Beziehung zwischen der Letalität und den Knochenmarksbefunden fest. Bei der Pat.Gruppe mit dem aplastischen Mark war die Letalität mit 22/37 (59,4%) am höchsten, dann erfolgte eine kontinuierliche Abnahme bis sie bei der Pat.Gruppe mit metamyelozytär-myelozytärem Mark mit nur noch 5/42 (11,9%) am niedrigsten vertreten war.

Zahl der Patienten

Agranulozytose auslösende Ursache	akut		chronisch	
	Gesamt	überl.	gest.	überl. gest.
Amidopyrin- und -haltige Präparate	48	33 44	11	2 4 2
Mischpräparate und nicht näher bezeichne- te Analgetica, Anti- rheumatica, Schlafmit- tel etc.	39	16 27	11	8 12 4
Irgapyrin	16	4 14	10	2 2 X
Butazolidin	11	5 7	2	2 4 2
Novalgin	6	4 6	2	X X
Oxyphenbutazon	1	X -	X	1 1 X
Pyrithyldion	2	1 1	X	1 1 X
Chinophen	3	1 2	1	1 1 X
Phenacetin	5	3 5	2	X - X
Chinin	3	3 3	X	X - X
Chloroquin	1	1 1	X	X - X
Aescin	1	1 1	X	X - X
Chlorpromazin	5	1 5	4	X - X
Perazin	1	1 1	X	X - X

Fortsetzung nächste Seite

Zahl der Patienten

Agranulozytose auslösende Ursache	Gesamt	akut		chronisch	
		überl.	gest.	überl.	gest.
Merkaptoimidazol	5	4	1	1	1
Thiouracil	2	2	1	1	1
Tolbutamid	1	1	1	1	1
Carbutamid	2	1	1	1	1
Penicillin	1	1	1	1	1
Hostamycin = Procain-Penicillin + Dihydrostreptomycin	1	1	1	1	1
Sanamycin	1	1	1	1	1
Sulfonamide	2	1	1	1	1
Tuberculostatica	1	1	1	1	1
Salvarsan	2	1	1	1	1
Benzol	1	1	1	1	1
postinfektiös allergisch	7	4	3	1	1
Isoimmunantikörper	1	1	1	1	1
idiopathische Agranu- lozytose Begemann	1	1	1	1	1
nicht bekannt (einschl. 5 cyclische Agr.-Fälle)	68	21	17	18	7
	240	183		52	

Diskussion

Pathogenetisch wurde, wie bereits erwähnt, die allergische Natur der Agr. von KÄLLERER (1929), aber auch von SCHILLING (1935) diskutiert. Durch Belastungsversuche bei Pat., die nach Amidopyrin-Einnahme eine Agr. durchgemacht haben, wurde der Beweis für die allergische Genese der Agr. erbracht (BOCK 1935, HEILMEYER u. BEGEMANN 1951, MADISON u. SQUIER 1934, NIEKAU 1935, ROHR 1935 u.a.).

Zum ersten Mal haben 1952 MOESCHLIN u. WAGNER bei einem Pyramidon-Agr.Pat. Leukozyten-Agglutinine nachgewiesen, die imstande waren, sowohl eigene als auch fremde, gruppengleiche Granulozyten zu agglutinieren. 1954 haben MOESCHLIN u. MORINO unter 14 untersuchten Immun-Agranulozytosen nur bei einem Pat. heterophile Leukozyten-Agglutinine nachgewiesen, die sowohl die arteigenen als auch die Leukozyten von Kaninchen und Meerschweinchen agglutinierten. Leukozyten-Agglutinine haben auch SAATHOFF u. KÜSEL (1954), SCHMIDT u. MOESCHLIN (1954), DAUSSET u. NENNA (1953), STEFFEN u. SCHINDLER (1955), MIESCHER (1953), FRENGER, SCHEIFFARTH u. SCHRICKER (1955), STRAESSLE u. MIESCHER (1956), VOSS, GATHOF, MARTIN u. SPIELMANN (1956) nachgewiesen.

SAATHOF u. KÜSEL (1954) gelang der Nachweis von Leukozytenagglutinine bei Pyramidon-Agranulozytose, Lupus erythematodes und chronischem Rheumatismus. Außerdem konnten sie diese Agglutinine bei einer chronischen Form der Agr. unabhängig von den Medikamentengaben über längere Zeit nachweisen.

FRENGER, SCHEIFFARTH u. SCHRICKER (1955) haben Leukozyten-Agglutinine und gleichzeitig ein Lupus erythematodes-Phänomen bei einer Sulfonamid-Agranulozytose nachgewiesen. STEFFEN u. SCHINDLER konnten 1955

mittels Antihumanglobulin-Ablenkungsversuches neben einer kompletten auch eine inkomplette Form Antileukozyten-Antikörper nachweisen. Die beiden Autoren haben die Frage offengelassen, ob beide Antikörper-Formen immer nebeneinander vorkommen oder ob einmal die eine und das andere Mal die andere überwiegt oder aber auch nur allein vorkommt.

VOSS, GATHOF, MARTIN u. SPIELMANN (1956) beobachteten nach peroraler Medikamentengabe bei einem Fall von Pyramiden-Agr. die niedrigsten Leukozytenwerte erst 18 - 24 Stunden später, während der Leukozyten-Antikörper sein Maximum erst 72 Stunden danach erreichte.

Im Gegensatz zu MOESCHLIN u. WAGNER konnte DAUSSET 1953 Leukozyten-Agglutinine im Serum von Pat., bei denen keine medikamentös-allergische Agr. bestand, also solche ohne exogene Faktoren, feststellen. Derartige Autoantikörper haben auch MOESCHLIN (1954), MIESCHER (1954), MÜLLER u. WEINREICH (1954 u. 1960), ASZÓDI u. STENSZKY (1963) u.a. nachgewiesen.

Leukozytäre Isoantikörper werden häufig nach Bluttransfusionen gebildet. Derartige Isoantikörper wurden von DAUSSET (1954), MIESCHER (1953), MÜLLER u. WEINREICH (1960) u.a. nachgewiesen. MIESCHER (1953) und DAUSSET (1954) berichteten über Transfusionen, die Leukozyten-Agglutinine enthielten und gut vertragen wurden.

Bei einem Fall von cyclischer Agr. hat FLEISCHHACKER (1955) Autoantikörper nachgewiesen, die er pathogenetisch verantwortlich macht. Bei diesem Fall wurde zwar die klinische Manifestation nach Splenektomie eindeutig gebessert, jedoch blieben die cyclischen granulozytopenischen Phasen unbeeinflusst.

Während MIESCHEL u.a. glauben, daß die Granulozytenzerstörung nur in der Peripherie stattfindet und daß der Knochenmarksbefund Ausdruck einer Erschöpfung sei, sind BOCK, ROHR u.a. der Ansicht, daß die Leukozytenzerstörung infolge der Antigen-Antikörper-Reaktion nicht nur in der Peripherie, sondern auch im Knochenmark stattfindet.

Zum immunologischen Mechanismus bei der Agr. existieren verschiedene Theorien. Nach ACHESON verbindet sich das Allergen (Medikament) mit einem Hüllprotein, damit wird es zum Vollantigen, gegen das sich Antikörper bilden. Dieser Antikörper reagiert mit dem zellständigen Allergen, dadurch wird die Zelle, in diesem Fall Granulozyt, agglutiniert.

MIESCHER ist der Auffassung, daß nach Verbindung des Allergens mit einem frei im Plasma zirkulierenden Protein es zum Vollantigen wird und Antikörperbildung provoziert. Die gebildeten Antigen-Antikörper-Komplexe (FÖRSTER 1969) agglutinieren die Granulozyten.

Nach MIESCHEL's Ansicht haften die durch die vorhandenen Vollantigene (Allergen also Medikament + Protein) gebildeten Antikörper an der Zelle, und durch die Antigen-Antikörper-Reaktion wird die Zelle agglutiniert.

WEIERFELDER, MAGIS, SAINT-PAUL u. DUSSET (1964) haben zum ersten Mal einen Anti-Pyramidon-Antikörper in vitro spezifisch nachgewiesen. Dieser Antikörper konnte auch nach 7 Monaten noch nachgewiesen werden.

1967 berichteten WEIERFELDER, EULITZ u. KARL über den Nachweis von Anti-Pyramidon-Antikörper, indem sie nach einer Beobachtungszeit von 15 Monaten den verantwortlichen Antikörper noch feststellen konnten.

Die Bestrebung läuft dahinaus, eine sichere, praktische und für den klinischen Betrieb geeignete Methode zu entwickeln, um die Ursache der Agr. diagnostisch klären zu können (HARTL 1962, 1963, 1964, 1966, 1967, 1969, LEY 1966, DAUSSET 1953, SCHMIDT u. MOESCHLIN 1954, STEFFEN u. ROSAK 1959, MÜLLER u. WEINREICH 1960, KLEIN u. BURKHOLDER 1959, STEFFEN u. SCHINDLER 1955, NIESCHER 1956, ASZODI u. STENSZKY 1963, THIERFELDER, MAGIS, SAINT-PAUL u. DAUSSET 1964, THIERFELDER, EULITZ u. KARL 1967 u.a.).

Für die Auslösung einer medikamentös-allergischen Agr. kommt praktisch jedes Mittel infrage (LEY 1966, MEY u. VOGEL 1965). Auch Nahrungsmittel (MEY, SCHLECHEL u. VOGEL 1965) und Kosmetika (HOPPE 1967 u.a.) können nicht ausgeklammert werden.

Amidopyrin und verwandte Stoffe (HALBERKANN, FRETWURST 1950) stehen heute noch zahlenmäßig an oberster Stelle der Medikamente, die für die Auslösung der allergischen Agr. infrage kommen. PLUM (1935) fand unter 143 Fällen allein 128 Pyramidon-Agranulozytosen. BOCK (1955) stellte 128 Pyramidon-, 29 Phenylbutazon-, 10 Persedon-, 9 Hydantoin-, 12 Antihistaminika-, 33 Thyreostatika-, 50 Salvarsan-, 42 Sulfonamid- und 9 Gold-Agranulozytosen zusammen.

GROSS, HORSTMANN, VOGEL u. ZACH stellten 1967 bei 29 Agr.-Fällen zwischen 1946-1955 bzw. bei 34 Fällen zwischen 1956-1966 in 50% bzw. 59% pyrazolonhaltige Präparate, in 10% bzw. 12% Sulfonamide und Antibiotika, in 13% bzw. 6% Thyreostatika fest. In 3% bzw. 5% war die Ätiologie und in 3% war die Anamnese als unbekannt angegeben.

Bei dem jetzt untersuchten Krankengut wurden in 48/240 Fällen (20%) Pyramidon und pyramidonhaltige Präparate angegeben und in 39/240 Fällen

(16,2%) Mischpräparate, die sich aus Analgetika, Antirheumatika, Schlafmittel, Barbiturate und teils nicht näher angegebenen Präparaten zusammensetzen.

Interessant ist, daß wir 16 Irgapyrin-Agranulozytosen mit überwiegend akutem Krankheitsverlauf feststellten, und daß sie zum größten Teil gestorben sind.

GSELL u. MÜLLER haben 1950 das Mittel Irgapyrin klinisch umfangreich überprüft. Beide Autoren haben über einzelne Granulozytopenien, die wie bei Pyramidon-Medikation im Sinne einer anaphylaktischen Reaktion auftreten, berichtet. Eine Agr. oder stärkere Granulozytopenie haben sie nicht beobachtet.

Bemerkenswert ist die Beobachtung von HUBER (1961), der unter 20 allergischen Agr. 6 durch Irgapyrin verursachte feststellte, von denen 5 starben.

Auch OLDERSHAUSEN (1964) stellte 3/28 Irgapyrin-Agr. fest. Bei einem der 3 Fälle wurde Gelonida als Ursache mitangegeben und nur dieser Pat. ist gestorben.

Dagegen waren bei WICK die Irgapyrin-Agr. mit 5/25 (20%) stark vertreten, davon bei 2/5 Pat. mit letalem Ausgang.

Während TISCHENDORF (1965) bei reichlicher Anwendung von Phenylbutazon keinen überzeugenden Blutschaden gesehen hat, stellten wir dagegen 11/240 Agranulozytosen durch Butazolidin fest. Auch bei WICK (1963) waren Phenylbutazon-Agr. mit 4/25 vertreten. Auf die 29 Fälle von BOCK (1955) sei an dieser Stelle noch einmal hingewiesen.

Weitere zahlreiche Literatur über Phenylbutazon-Agranulozytose ist bekannt (BEGEMAIN 1963, BÜHL 1964, HARTL 1965, SCHULTEN 1957, STICH u. THIERFELDER 1967 u.a.).

Im Gegensatz zu MEY u. VOGEL (1965) konnten wir eine Privin-Agr. nicht feststellen. Auch Agr.-Fälle nach Chloramphenicol (HUBER 1964, GSELL u. MARTI 1965) ließen sich bei uns nicht nachweisen. Allergische Agr. nach Merkaptoimidazol (STEURER 1964, STICH u. THIERFELDER 1967) stellten wir in 7 Fällen und nach Thiouracil (HARTL 1965 u.a.) in 2 Fällen fest. Nur ein Fall nach Merkaptoimidazol nahm einen letalen Ausgang.

KRÜSKEMPER berichtete 1962 über 2 Fälle - eine Agranulozytose und eine aplastische Anämie - nach Kalium-Perchlorat.

An Agranulozytosen nach Antidiabetika (HARTL 1965, KETTNER 1970 u.a.) stellten wir 3 Fälle - einen nach Tolbutamid und 2 nach Carbutamid - fest. KETTNER berichtete 1970 über einen Pat. mit Agr. nach Carbutamid, bei dem sich gleichzeitig eine Thrombozytopenie und eine Cholestase entwickelten und der starb.

Von den Psychopharmaka (HÄFNER 1964 u.a.) ist insbesondere Chlorpromazin (HENNELMANN 1963) zu erwähnen. Wir haben 5 Chlorpromazin-Agranulozytosen festgestellt, von denen 4 gestorben sind. Bei einem weiblichen Friseur-Lehrling, der an Agr. (chronische Verlaufsform) gestorben ist, wurden als auslösende Ursache kosmetische Mittel angegeben.

Bemerkenswert erscheint uns, daß in einem Fall der allergischen Agranulozytose als auslösendes Medikament Aescin (Reparil) angeschuldigt wurde. In der Literatur liegt darüber, soweit uns bekannt ist, keine Mitteilung vor.

In 68/240 unserer Fälle (28,3%) wurde die Ursache als unbekannt angegeben.

Bei OLDERSHAUSEN (1964) war bei rd. 18% die Ätiologie unbekannt. GROSS, HORSTMANN, VOGEL u. ZACH (1967) gaben sie mit nur 3-5% an. WICK gab 1963 bei 21/25 seiner Fälle die angeschuldigten Medikamente als auslösende Ursache der Agr. und bei den restlichen 4/25 gab er die Medikamente mit fraglich an.

Wir stellten Agranulozytosen nach Antibiotika in 3/240 Fällen fest. In einem Fall wurde Penicillin, in dem zweiten Fall Sanamycin und im dritten Fall Hostamycin (Kombination von Penicillin G und Dihydrostreptomycin) angegeben.

DESCHWANDEN u. BUSCHOR berichteten 1966 über einen Fall mit schwerer Granulozytopenie und leichter Beeinträchtigung der Erythro- und Thrombozytopoese nach dem Chloramphenicol-Präparat Chloromycetin. Erwähnenswert ist die Veröffentlichung von NITSCHNER (1967) über einen Fall von Agr. als Folge einer allergischen Kreuzreaktion von Procain-Penicillin und Meproamat.

Agr. nach Barbituraten wurde mehrmals beschrieben (NEUBAUER 1959 ua.). Wir stellten auch einige Fälle fest, bei denen Barbiturate neben anderen Medikamenten als Ursache für die Agr. angegeben worden waren. Diese Fälle sind in der Tabelle 45, Seite 100-101 nicht gesondert aufgeführt, sondern in den Mischpräparaten, die mit 16,2% (39 Fälle) angegeben wurden, mit enthalten.

Im Rahmen einer klinischen Untersuchung des Metopirons bei Diabetes-Kranken stellten LUKÁCS, FÖLDVÁRI u. ROHOSKA (1965) eine Granulozytopenie nach diesem Mittel fest.

UHLINGER berichtete 1959 über einen Fall von Tuberkulosepsis und Lungenmykose mit infektiös-toxisch bedingter Agr. und Panmyelophthase.

Bemerkenswert erscheint hier, daß Agr. und Panmyelophthiese gleichzeitig als Diagnose angegeben wurden.

Wir beobachteten nur einen Fall von Agr., bei dem als Ursache Tuberkulostatika angegeben wurden.

Chinin als auslösende Ursache für die Agr. wurde immer wieder erwähnt. Bereits 1935 hat SCHILLING darüber geschrieben.

Agr. nach Benzol stellten wir nur in einem einzigen Fall fest.

Benzol als auslösende Ursache wurde bereits wenige Jahre nach der Erstbeschreibung der Agr. angegeben (BOCK u. WIEDE u.a.).

Die Letalität mit und ohne Corticosteroid-Behandlung

Bei insgesamt 167 Fällen wurden zusätzlich Corticosteroide eingesetzt, davon überlebten 108/167 Pat. (64,6%) und 59/167 Pat. (35,3%) starben. Von den 73 Pat., die nicht mit Corticosteroiden behandelt wurden, überlebten 48/73 (65,9%). Die übrigen 25/73 Pat. (34,2%) starben.

Von der Gruppe mit dem akuten Verlauf wurden 124/183 Pat. mit Corticosteroiden behandelt. Von diesen überlebten 81/124 Pat. (65,3%) und 43/124 Pat. (34,6%) starben. Von den 59/183 Pat., die nicht mit Corticosteroiden behandelt wurden, überlebten 35/59 Pat. (59,3%), während die übrigen 24/59 Pat. (40,6%) starben.

Von der Gruppe mit dem chronischen Verlauf wurden 40 Pat. mit Corticosteroiden behandelt. 26/40 (65%) überlebten und 14/40 Pat. (35%) starben. Von 12 Pat., die nicht mit Corticosteroiden behandelt wurden, überlebten 11/12 (91,6%) und nur ein Pat. (8,3%) starb.

Von den 5 Pat. mit dem cyclischen Verlauf erhielten 3 Corticosteroide. Nur ein Pat. (33,3%) überlebte. Die zwei Pat., die keine Corticosteroide erhielten, überlebten ihren letzten agranulozytotischen Schub während des stationären Aufenthaltes und konnten entlassen werden.

	zusätzlich Corticosteroid-Therapie	
	mit 167 Pat.	ohne 73 Pat.
240 Pat.		
überlebt 155	108 = 64,6%	48 = 65,9%
gestorben 85	59 = 35,3%	25 = 34,2%

Tabelle 46 Die Letalität mit und ohne zusätzliche Corticosteroid-Therapie

183 Pat. mit akuter Verlaufsform			52 Pat. mit chronischer Verlaufsform		
Corticosteroid-Therapie			Corticosteroid-Therapie		
mit	ohne		mit	ohne	
124 Pat.	59 Pat.		40 Pat.	12 Pat.	
81 = 65,3%	35 = 59,3%	überlebt	26 = 65%	11 = 91,6%	
43 = 34,6%	24 = 40,6%	gestorb.	14 = 35%	1 = 8,3%	

Tabelle 47 Die Letalität der Pat. Gruppen mit der akuten bzw. der chronischen Verlaufsform mit und ohne zusätzliche Corticosteroid-Therapie

5 Pat. mit cyclischer Verlaufsform		
Corticosteroid-Therapie		
	mit = 3 Pat.	ohne = 2 Pat.
überlebt		
3 Pat.	1	2
gestorben		
2 Pat.	2	-

Tabelle 48

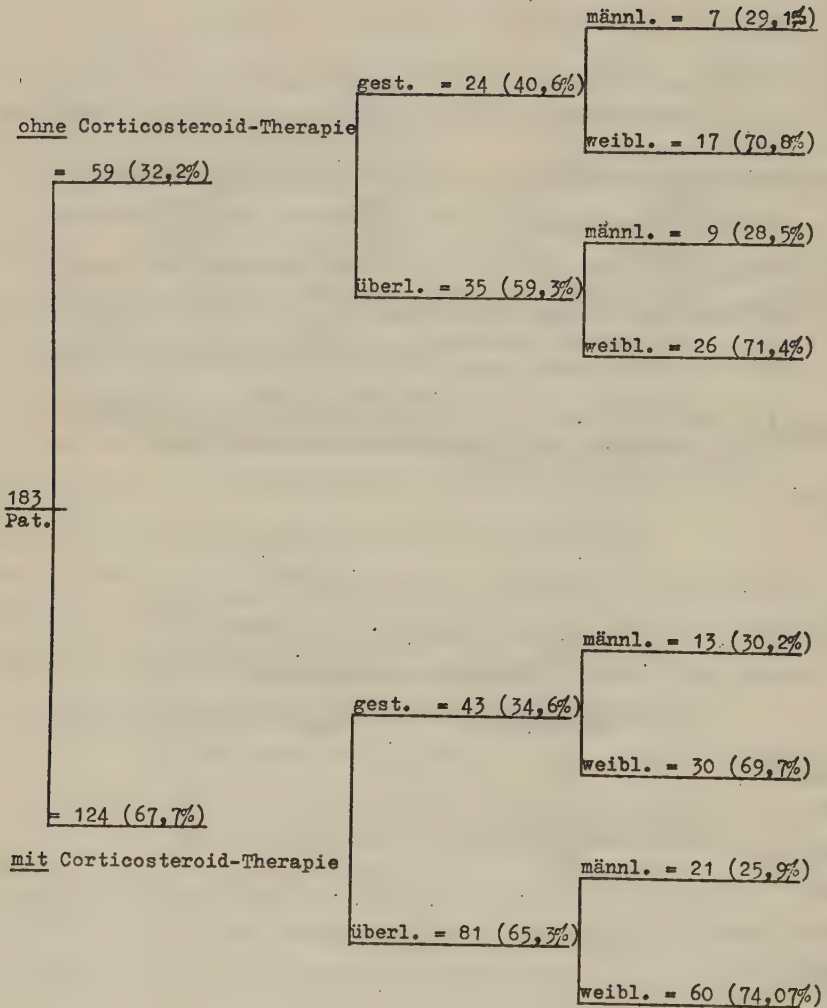


Abb. 41 Letalität bei der akuten Verlaufsform mit und ohne Corticosteroid-Therapie

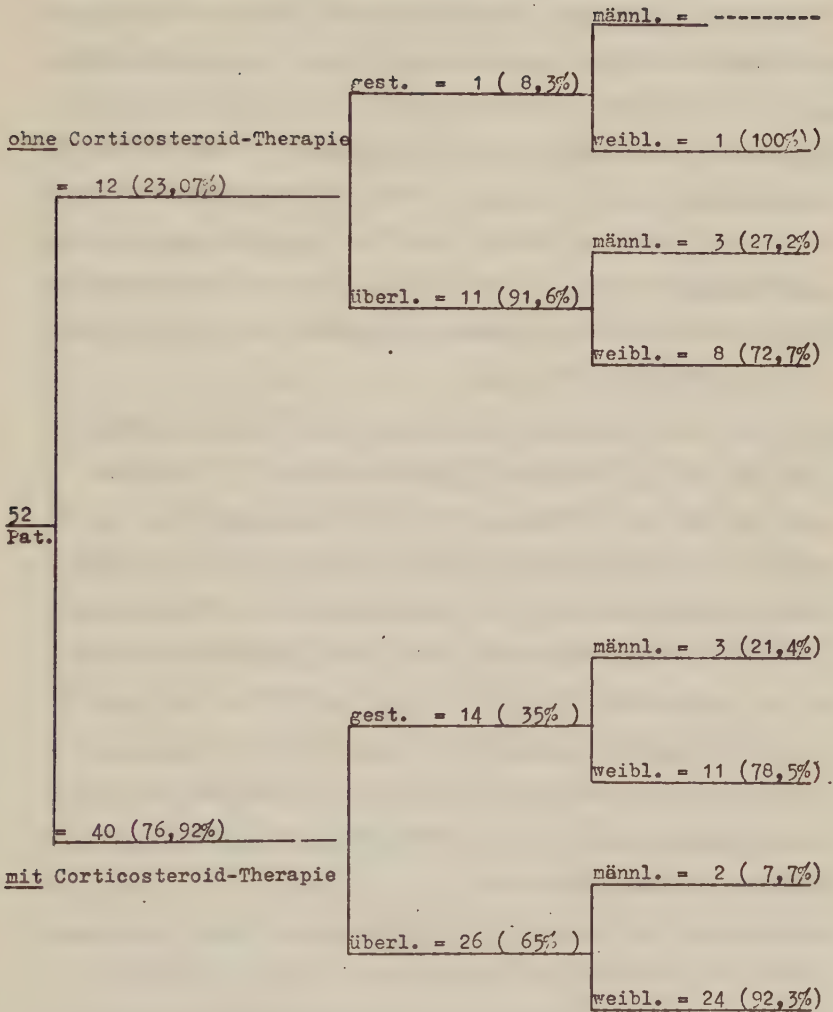


Abb. 42 Letalität bei der chronischen Verlaufsform mit und ohne Corticosteroid-Therapie

Diskussion

Nach SCHULTEN (1957) beträgt die Mortalität heute höchstens 20%, STICH und THIERFELDER (1967) geben 10-15% an und BOCK (1965) spricht von 10%. In der Literatur wird bezüglich der Behandlung der Agr. auf folgende therapeutische Maßnahmen hingewiesen:

- 1) Ausschaltung des allergisierenden Medikamentes. Sogar Weglassen aller Medikamente wird von einigen Autoren gefordert (BEGEMANN 1971, BOCK, GROSS, HORSTMANN, VOGEL u. ZACH 1967 u.a.). Zur erforderlichen Schmerzbekämpfung sowie bei Schlaflosigkeit werden Morphium-Derivate empfohlen (BEGEMANN 1971, GROSS, HORSTMANN, VOGEL u. ZACH 1967, STICH u. THIERFELDER 1967 u.a.).
- 2) Eine wichtige und entscheidende Maßnahme stellt die sorgfältige Bekämpfung der unangenehmen Sekundär-Infektionen dar. Zu deren Bekämpfung soll nach Möglichkeit Breitspektrum-Antibiotika verabreicht werden. BOCK (1965) empfiehlt Penicillin G in hohen Dosen. Am geeignetsten ist aber das Breitspektrumpenicillin "Ampicillin". Wegen der atoxischen Eigenschaft kann das Ampicillin ohne Bedenken auch hochdosiert verabreicht werden, jedoch sind die neuerdings angegebenen hohen Dosen von 50 Gramm pro die übertrieben. Beim Vorhandensein von Penicillin-resistenten Staphylokokken soll zusätzlich Oxacillin (STICH u. THIERFELDER 1967) oder Erythromycin (BOCK 1965) gegeben werden.

Sulfonamide sollen wegen der höheren Allergiequote für die Therapie nicht genommen werden. Streptomycin, Gentamycin, Neomycin, Kanamycin sollen wegen ihrer bekannten toxischen Nebenwirkungen nach Möglichkeit zur Behandlung nicht gewählt werden. Die früher

bevorzugte Kombination von Penicillin und Streptomycin wird heute meistens abgelehnt (BOCK). Chloramphenicol soll wegen der bekannten Blutschäden vermieden werden (GSELL). Es liegen Veröffentlichungen über Agr. durch Chloramphenicol vor (HUBER u.a.).

BEGEMANN und BOCK glauben mehr an die toxische Wirkung des Chloramphenicols, wonach eine Granulozytopenie und keine allergische Agr. verursacht wird.

Auf eine sorgfältige Behandlung bei Pilzinfektionen weisen GROSS, STRATMANN, VOGEL und ZACH (1967) sowie STICH und THIERFELDER (1967) hin. Tetracycline sollten bei der Agr. vermieden werden, da mit Schleimhautschädigung und Begünstigung von Pilzinfektionen gerechnet werden muß (BEGEMANN, BOCK, STICH und THIERFELDER). Außerdem besteht zwischen allen Tetracyclinen eine Kreuzresistenz und zum anderen nach hochdosierter, intravenöser Verabreichung von Tetracyclinpräparaten allein haben sich Ikterus und Leukopenie, jedoch keine Agr. entwickelt (BOCK 1965). Bei Gold- und Arsen-Granulozytopenien soll BAL verabreicht werden (BOCK, SCIDOMANN u.a.).

- 3) Viele Autoren empfehlen zur Hebung der Abwehrkraft die Verabreichung von Gammaglobulin (BOCK, GROSS, HORSTMANN, VOGEL und ZACH, GROSS und BOCK, STICH und THIERFELDER u.a.). Während STICH und THIERFELDER je nach Schwere der Krankheit Gammaglobulindosen zwischen 10-50 ml pro Tag empfehlen, setzt sie BOCK nur in schweren Fällen ein.
- 4) Die Wirkung der Bluttransfusion ist umstritten und wird deshalb unterschiedlich bewertet. Bei schweren Fällen werden Transfusionen, und zwar in Form von Frischblut - meistens mittlere Dosen von

350-500 ccm - täglich oder jeden 2. Tag gegeben (BOCK 1965, GROSS u. BOCK 1962, HOFMANN 1963, WICK 1963 u.a.). Andere zweifeln an ihrem therapeutischen Wert (BRAUNSTEINER 1954, FLEISCHHACKER 1965, SCHULTEN 1957, SODOMANN 1970 u.a.). BRAUNSTEINER weist dabei auf die Leukozyten-Antikörper-Bildung hin. FLEISCHHACKER macht auf die relativ wenig übertragenen Leukozyten, die ohnehin nach durchschnittlich 1 1/2 bis 6 Stunden zugrunde gehen, aufmerksam. Die Zerstörung der zugeführten fremden Leukozyten durch Autoantikörper wird von SCHULTEN (1957) betont.

- 5) Die in der Literatur mitgeteilten Meinungen über die Beurteilung der Corticosteroid-Therapie bei Agr. sind unterschiedlich. Diese Therapiemöglichkeit wird von vielen angewandt (BÁN u. KACSKÓ 1961, BOCK 1965, BÖHNEL u. STACHER 1963, GROSS u. BOCK 1962, GROSS, HORSTMANN, VOGEL u. ZACH 1967, HAUSMANN 1961, HENNEMANN 1963, HOFMANN 1963, MOESCHLIN 1969, MÜLLER 1954, SCHULTEN 1957, WICK 1963). SODOMANN (1970) hält die Corticosteroid-Behandlung bei der klassischen Form, also bei der akuten Agranulozytose-Schultz, nicht für gerechtfertigt und bei der chronisch-idiopathischen Form für zweifelhaft. STICH u. THIERFELDER (1967) versprechen sich nicht viel von dieser Behandlung. Ihre Meinung wird mit der Spontan-Remission der immunologisch angegriffenen Granulozytopoese 8 bis 12 Tage nach Absetzen bzw. Ausscheidung der allergisierenden Noxe begründet. Beide Autoren geben eine Heilungsquote mit Antibiotika von 83,2% und mit zusätzlicher Corticosteroid-Behandlung von 75,2% an, also um 8% mehr Heilung ohne Corticosteroid-Therapie. Nach diesen Autoren ist eine Corticosteroid-Therapie nur in mittlerer Dosierung bei Agr.-Fällen mit hypo- bzw. aplastischem Knochenmark und solchen, die nach 10- bis 12-tägiger Behandlung mit Antibiotika keinen Granulozyten-Anstieg erken-

nen lassen und schließlich bei den Fällen, die von vornherein desolat erscheinen, indiziert. Zwar bezeichnet BOCK (1965) die Corticosteroid-Therapie nicht als absolute Indikation, dennoch hält er diese Behandlung für gerechtfertigt. Er teilt mit, daß der Leukozytenanstieg unter dieser Therapie meistens schon am 8. bis 12. Tag erreicht und stärker als ohne Corticosteroide ist. WICK betont sowohl die hemmende Wirkung der Corticosteroide auf allergische Reaktionen als auch die knochenmarksstimulierende Wirkung. SCHULTEN hält die Einführung der Nebennierenrindenhormon-Behandlung bei der Agr. für einen entscheidenden Fortschritt. Nach STEJSKAL (1967) führt Cortison in manchen Fällen der cyclischen Agr. zur Milderung der klinischen Erscheinungen, jedoch bleiben die neutropenischen Phasen unbeeinflusst.

Das wegen einer Granulozytopenie nach AU 198-Behandlung verabreichte Prednison führte zu einer prompten Normalisierung des peripheren Blutes (HORST-MEYER 1965). Als Nebenwirkung und Komplikation der Corticosteroid-Therapie bei der Agr. sind herdförmige Nekrosen der Leber beschrieben worden (BAESSLER 1962).

- 6) Wie bei allen fieberhaften Zuständen ist auch bei der Agr. der Vitamin-Bedarf erhöht, und es wird deshalb Vitamin C in täglichen Dosen von 500-1.000 mg von vielen Autoren gerne empfohlen (BOCK, FLEISCHHACKER, GROSS, HOFMANN, STICH u. THIERFELDER u.a.). Während eine zusätzliche Verabreichung von Vitamin B₂, B₆, B₁₂, Folsäure und Folinsäure, von FLEISCHHACKER, HOFMANN u.a. als unterstützende Behandlung angeraten wird, wird sie von STICH u. THIERFELDER für überflüssig gehalten.

- 7) Therapieversuche wurden auch mit Knochenmarksübertragungen gemacht (FLEISCHHÄCKER 1965). Insbesondere in Fällen, in denen man mit gleichzeitigem Einsatz von Antibiotika, Bluttransfusionen und Corticosteroiden keinen Erfolg erzielen konnte (OVERKAMP 1961, RAISP, MASLE u. SIMONITI 1964, WITTE 1960). WITTE, SCHRICKER u. MAURER (1960) und OVERKAMP (1961) berichteten über Normalisierung der Granulozytenzahl im peripheren Blut nach Knochenmarksübertragung, nachdem unter allen anderen Behandlungsmaßnahmen keine Remission erfolgte. Erwähnenswert ist die von OVERKAMP vorgenommene intrasternale Transplantation von 15 ccm zellreichem, blutgruppengleichem Markpunktat unter Beibehaltung der Anfangsbehandlung (Antibiotika, Bluttransfusionen und Corticosteroide). Bei gleichzeitiger Normalisierung des allgemeinen Zustandes und der Temperatur ist es zu einem krisenhaften Anstieg der Leukozytenzahl auf 25.000/cmm im peripheren Blut gekommen. RAISP, MASLE u. SIMONITI berichteten 1964 über Knochenmarkstransplantationen, die unter anderem bei 2 Fällen von chronischer Agr. durchgeführt wurden und wo es bei einem Fall zu einer Spontan-Remission gekommen ist. Es fragt sich, ob in diesem Fall der Erfolg allein der Knochenmarksübertragung zuzuschreiben ist. Es sind Fälle bekannt, bei denen die Agr. binnen weniger Tage zum Tode führte. Auch solchen Fällen, in denen die Knochenmarkstransplantation zur Heilung führte, muß sehr kritisch begegnet werden. Andererseits sind Fälle, insbesondere bei der chronischen Verlaufsform, bekannt, in denen es auch ohne Knochenmarksübertragung zu einer Remission gekommen ist. Jedenfalls scheint für die Remission der Agr. die Fortsetzung der Therapie mit Antibiotika, Bluttransfusionen und vielleicht auch Vitamin-

B-Komplex eine Rolle zu spielen.

Nucleotid, Röntgenreiz, Fiebertherapie und ähnliche Behandlungsversuche gehören nicht mehr zu einer zeitgemäßen Behandlung der Agranulozytose (BOCK, SCHULTEN, STICH u. THIERFELDER, WICK u.a.). Behandlungsversuche wurden auch mit Androgenen gemacht (KRUG 1965), jedoch ist darüber noch wenig bekannt.

- 8) Mitentscheidend sind bei der Therapie Hygiene, sorgfältige Pflege, Freihalten der Atemwege, Vermeidung von Dekubitus sowie Verletzungen durch Prothesen, Pessaren o.ä. (STICH u. THIERFELDER u.a.). Hierbei ist besonders auf die Überwachung der Pat. in der Nachphase der Krankheit zu achten. Zwei bis drei Wochen nach Normalisierung der Leukozytenwerte können sich Pararektalabszesse, Spritzenabszesse, Phlegmonen, Pyelonephritis, Adnexitis, Appendizitis, Cholecystitis, Sinusitis und andere entzündliche Prozesse bilden (BOCK 1965).
- 9) Schließlich bleibt nach Überstehung der Agr. als wichtigste und wesentlichste Aufgabe eine geplante und gezielte Prophylaxe zur Vermeidung eines möglichen Rezidivs. Unter Berücksichtigung folgender Richtlinien kann man insbesondere bei der medikamentös-allergischen Agr. ein Rezidiv vermeiden. Man muß bedenken, daß die Krankheit bei jedem erneuten Rezidiv einen tödlichen Ausgang nehmen kann.
- I) Genaue Aufklärung des Pat. über seine Krankheit, Mitteilung des nachgewiesenen oder fraglich schuldigen Medikamentes, das unter allen Umständen vermieden werden muß. Zukünftige Vermeidung von zur Auslösung einer Agr. häufig infrage kommenden Medikamente, vor allem pyrazolonkörperhaltige Präparate. Am besten ist die

Ausarbeitung einer Art Liste, die den Agr.Pat. bei der Entlassung aus dem Krankenhaus mitzugeben ist, damit sie zu Hause in aller Ruhe sich damit befassen können. Vor allem ist es wichtig, einige Medikamente, die am allerwenigsten zur Auslösung einer Agr. infrage kommen - praktisch jedes Mittel oder Medikament kann eine Allergie erzeugen - in der obengenannten Liste einzutragen, die bei Bedarf (Schmerzen etc.) von dem Pat. eingenommen werden dürfen.

II. Praktisch und nutzbringend ist eine ambulante Betreuung oder Kontrollüberwachung der Agr.Pat., wie sie von HELBIG (1965) vorgeschlagen worden ist. Eine derartige Aufgabe in einer Art hämatologischer Sprechstunde gehört - wie von HELBIG und PRIBILLA aus triftigen Gründen betont wird - in die Hand des Fachinternisten.

III. Im Falle eines Krankheitseintritts, welcher Art auch immer, soll der Pat. unverzüglich die ihn betreuende hämatologische Ambulanz benachrichtigen oder benachrichtigen lassen. Im Falle einer Einlieferung in ein anderes Krankenhaus oder Klinik soll sich dieses die nötigen Informationen von der hämatologischen Ambulanz geben lassen, um eine evtl. Katastrophe vermeiden zu können.

Um einen Vergleich ziehen zu können, kommen wir nochmals auf die Letalität der Agr. zurück. Hier seien noch einmal die von einigen Autoren angegebenen Mortalitätsraten erwähnt: BOCK (1965) 10%, GROSS, HORSTMANN, VOGEL u. ZACH (1967) 6 - 10%, HAUSMANN (1961) 20%, SCHULTEN (1957) 20%. BRAUNSTEINER berichtete 1954 über 17 Agr.-Fälle, davon nahmen 5 (rd.30%) einen letalen Ausgang. Bei WICK (1963) lag die Letalitätsrate mit

11/25 (44%) erstaunlich hoch. OLDERSHAUSEN gab sie 1964 mit 9/28 (32%) an. Insbesondere sind die Angaben von STICH u. THIERFELDER von besonderem Interesse, da eine Vergleichsmöglichkeit mit den aus unseren Untersuchungen resultierenden Letalitätsraten mit und ohne Corticosteroid-Therapie besteht, die bei den anderen Autoren vermißt wird.

Bei den jetzt durchgeführten Untersuchungen wurde eine Letalität von 35,4% (85/240 Pat.) festgestellt. Das heißt, sie lag mit Sterocorticoide bei 35,3% (59/167 Pat.) und ohne Corticosteroid-Behandlung bei 34,2% (25/73 Pat.) gegenüber der von STICH angegebenen Letalitätsrate von rd. 25% mit Corticosteroid und rd. 17% ohne diese Behandlung. Die antibiotische Behandlung in beiden Fällen versteht sich von selbst. Diese Zahlen liegen deutlich unter den von uns erzielten Ergebnissen, jedoch ist die Feststellung interessant, daß bei STICH u. THIERFELDER die Letalität ohne Corticosteroide um 8% niedriger als mit Corticosteroid-Behandlung liegt. Die letalen Ausgänge, die bei unseren Untersuchungen ohne Corticosteroide festgestellt wurden, waren mit 34,2% genau doppelt so hoch wie die von STICH angegebenen Zahlen. Diese Ergebnisse sind insofern ähnlich wie bei STICH, da auch hier die Überlebenschance mit zusätzlicher Corticosteroid-Therapie nicht besser, sondern sogar um 1,1% schlechter als ohne Corticosteroid-Therapie waren. Eine so große Differenz wie bei STICH u. THIERFELDER konnten wir nicht beobachten. Aus den Zahlen 167 Pat. mit Corticosteroid-Behandlung gegenüber 73 Pat. ohne Corticosteroid-Behandlung könnte man annehmen, daß die Indikationsstellung in vielen Fällen nicht streng gestellt wurde.

Erwähnenswert ist auch, daß die Letalität bei der akuten Verlaufsform mit Corticosteroid 34,6% (43/124 Pat.) betrug gegenüber 40,6% (24/59 Pat.) ohne Corticosteroid-Therapie.

Bei der chronischen Verlaufsform lag die Letalität ohne Corticosteroid-Behandlung mit 8,3% (1/12 Pat.) deutlich niedriger als mit zusätzlicher Corticosteroid-Behandlung, wobei die Letalität 35% (14/40 Pat.) betrug.

Also war die Letalität mit zusätzlicher Corticosteroid-Behandlung bei der akuten Verlaufsform um 6% niedriger und bei der chronischen Verlaufsform um 26,7% höher als ohne Corticosteroid-Therapie.

Dies sind zwar nur statistische Zahlen, jedoch bestätigen sie die von mehreren Autoren angegebene Richtlinie bezüglich der Corticosteroid-Therapie bei Agr., daß man sie nämlich nur bei schweren Fällen einsetzt, und das sind ja in den meisten Fällen die akut, ja perakut verlaufenden Fälle. Hierbei verspricht diese zusätzliche Behandlung bessere Heilungschancen als bei den chronisch verlaufenden Fällen, wie es die obengenannten Zahlen zeigen. Dies kann nicht als Faustregel gelten, also bei den akut verlaufenden Fällen Corticosteroid einsetzen und bei den Fällen mit der chronischen Verlaufsform nicht. Man muß die Indikationsstellung sorgfältig überprüfen, die ohnehin ja von Fall zu Fall verschieden ist.

- Katamnestiche Untersuchungen

Wir haben an 155 Pat., die wegen Agr. stationär behandelt und entlassen wurden, geschrieben. Insgesamt erhielten wir 70/155 (45,1%) Antworten - entweder von den Pat. selbst oder von den Angehörigen, Nachbarn bzw. von den behandelnden Ärzten.

51/70 Pat. (72,8%) - 35/70 Frauen (50%) und 16/70 Männer (22,8%) - hatten seinerzeit die akute und 19/70 Pat. (27,1%) - 17/70 Frauen (24,2%) und 2/70 Männer (2,8%) - die chronische Verlaufsform der Agr.-Krankheit durchgemacht (s. Tab. 49 u. 50, S. 124 u. Abb. 43, S. 125).

Bei 22/70 Pat. (31,4%) sind ein oder mehrere Rezidive erneut aufgetreten. Davon hatten 14/70 Pat. (20%) ursprünglich die akute und 8/70 Pat. (11,4%) die chronische Verlaufsform durchgemacht.

Von den 14/22 Pat. (ursprünglich akut) sind 4/14 (28,5%) gestorben. Eine Frau ist 2 Jahre und ein Mann 7 Monate nach der Ersterkrankung an dem 1. Rezidiv und ein Mann 5 Jahre nach der Ersterkrankung an dem 4. Agr.-Rezidiv gestorben. Bei einem Mann wurde nach dem 1. Rezidiv die Milz entfernt, später ist er an Leukämie gestorben (s. Tab. 53, Seite 127).

Bei einer 39- und einer 63-jährigen Frau entwickelte sich jeweils nach dem 1. Rezidiv eine Granulozytopenie (s. Tab. 51, Seite 126).

Von den 8/22 Pat., die ursprünglich die chronische Verlaufsform durchmachten, sind 2 Frauen an dem 1. Agr.-Rezidiv gestorben - eine nach 8 Jahren und die andere nach 9 Jahren nach der Ersterkrankung.

Von den übrigen 48/70 Pat. (68,5%), bei denen ein Agr.-Rezidiv nicht angegeben wurde, leben noch 33/48 Pat. (68,9%) (s. Abb. 43, Seite 125, Tab. 54, Seite 128).

Die 15/48 Pat. (31,2%), die kein Agr.-Rezidiv mehr durchgemacht haben, sind zwischenzeitlich an anderen - teils uns mitgeteilten, teils unbekannten- Ursachen gestorben.

ein oder mehrere Agr. Rezidive 22 Pat. = 31,4%		70 Pat.	kein Agr.-Rezidiv 48 Pat. = 68,5%	
leben noch 16 = 72,7%	inzwischen gestorben 6 = 27,2%		leben noch 33 = 68,5%	inzwischen gestorben 15 = 31,2%
10 71,4%	4 28,5%	ursprünglich akut 51 = 72,8%	26 70,2%	11 29,7%
6 80%	2 20%	ursprünglich chronisch 19 = 27,1%	7 63,6%	4 36,3%

Tabelle 49 Die Rezidivhäufigkeit bei der ursprünglich akut bzw. chronisch durchgemachten Verlaufsform der Agranulozytose

ein oder mehrere Agr. Rezidive 22 Pat. = 31,4%		70 Pat.	kein Agr.-Rezidiv 48 Pat. = 68,5%	
leben noch 16 = 72,7%	inzwischen gestorben 6 = 27,2%		leben noch 33 = 68,7%	inzwischen gestorben 15 = 31,2%
13 25%	3 5,7%	Frauen 52 = 74,2%	27 51,9%	9 17,3%
3 25%	3 25%	Männer 18 = 25,7%	6 25%	6 25%

Tabelle 50 Die Rezidivhäufigkeit bei Frauen und Männern nach Agranulozytose-Erkrankung

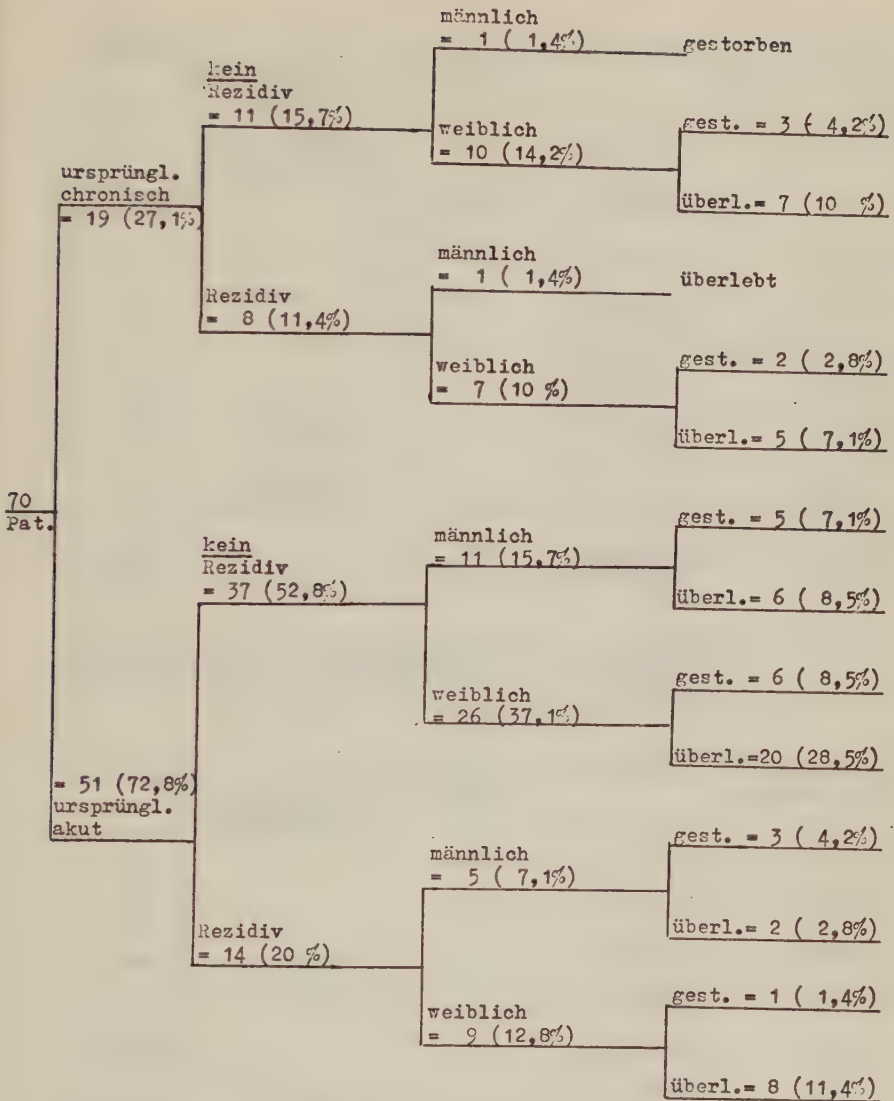


Abb. 43 Rezidivhäufigkeit bei der Agranulozytose

Alter bei Ersterkrankung	Geschlecht	Agr.-Rezidiv - Anzahl -	weitere durchgemachte Erkrankungen	Ausgang
39 Jahre	weiblich	1 x	<u>seitdem Granulozytopenie</u>	lebt
42 Jahre	weiblich	2 x	-	lebt
44 Jahre	weiblich	3 x	-	lebt
55 Jahre	weiblich	1 x	-	lebt
55 Jahre	weiblich	4 x	-	lebt
57 Jahre	männlich	1 x	-	lebt
59 Jahre	männlich	1 x	Pneumonie	lebt
63 Jahre	weiblich	1 x	<u>seitdem Granulozytopenie</u>	lebt
66 Jahre	männlich	1 x	-	lebt
68 Jahre	weiblich	1 x	-	lebt

Tabelle 51 10/22 Pat. (ursprünglich akute Verlaufsform), die noch am Leben sind und zwischenzeitlich Agr.-Rezidive durchgemacht haben

Alter bei Ersterkrankung	Geschlecht	Agr.-Rezidiv - Anzahl -	weitere durchgemachte Erkrankungen	Ausgang
42 Jahre	weiblich	1 x	-	lebt
45 Jahre	weiblich	1 x	-	lebt
51 Jahre	männlich	1 x	-	lebt
53 Jahre	weiblich	1 x	-	lebt
54 Jahre	weiblich	1 x	-	lebt
59 Jahre	weiblich	2 x	Pyelitis	lebt

Tabelle 52 6/22 Pat. (ursprünglich chronische Verlaufsform), die noch am Leben sind und zwischenzeitlich Agr.-Rezidive durchgemacht haben

Alter bei Ersterkrankung	Geschlecht	ursprüngl. Verlaufsform	<u>gestorben</u>
21 Jahre	weiblich	akut	<u>2 Jahre später an 1.Agr.-Rezidiv</u>
54 Jahre	männlich	akut	<u>nach 1. Rezidiv Splenektomie, später an Leukämie gestorben</u>
56 Jahre	männlich	akut	<u>7 Monate später an 1.Agr.-Rezidiv</u>
64 Jahre	männlich	akut	<u>5 Jahre später an 4.Agr.-Rezidiv</u>
18 Jahre	weiblich	chronisch	<u>9 Jahre später an 1.Agr.-Rezidiv</u>
67 Jahre	weiblich	chronisch	<u>8 Jahre später an 1.Agr.-Rezidiv</u>

Tabelle 53

6/22 Pat. (ursprünglich 4 mit der akuten und 2 mit der chronischen Verlaufsform), die Agr.-Rezidive durchgemacht haben und zwischenzeitlich gestorben sind

Alter bei Erster- krankung	Geschlecht	ursprüngl. Verlaufs- form	gestorben nach der Entlassung nach	Ursache
44 Jahre	weiblich	akut	3 Jahren	?
46 Jahre	männlich	akut	6 Monaten	?
47 Jahre	männlich	akut	?	?
53 Jahre	weiblich	akut	3 Jahren	?
61 Jahre	weiblich	akut	6 Monaten	?
65 Jahre	weiblich	akut	?	?
67 Jahre	männlich	akut	4 Monaten	?
68 Jahre	weiblich	akut	15 Monaten	?
73 Jahre	männlich	akut	4 Jahren	nach einer Operation
75 Jahre	weiblich	akut	7 Monaten	<u>an einer unreifzelli-</u> <u>gen myeloischen</u> <u>Leukämie</u>
76 Jahre	weiblich	akut	1 1/2 Jahren	Urämie bei pyelo- nephritischen Schrumpfnieren
40 Jahre	weiblich	chronisch	?	?
50 Jahre	männlich	chronisch	4 Jahren	Unfall
65 Jahre	weiblich	chronisch	10 Jahren	Apoplexie
70 Jahre	weiblich	chronisch	6 Jahren	?

Tabelle 54

Die Pat. Gruppe, die zwischenzeitlich gestorben ist,
ohne daß ein Agr.-Rezidiv aufgetreten war

Diskussion

Gerade bei dieser immer noch ernst zu nehmenden Krankheit, bei der man praktisch außer der Ausschaltung bzw. Entfernung des schädigenden Agens nur auf eine sorgfältige, geplante und hauptsächlich symptomatische Therapie angewiesen ist, ist die katamnestische Untersuchung der aus der stationären Behandlung entlassenen Pat. von besonderer Bedeutung. Dies um so mehr, da trotz der zahlreichen Veröffentlichungen und Literaturangaben über die Agr. katamnestische Untersuchungen noch spärlich sind.

Rezidive sind bei der Agr. nicht selten (DIMMEL, FRANKE, GROSS, OLDERSHAUSEN, RICHTER u. STOBBE u.a.). DIMMEL beschrieb 1933 einen Fall, der mehr oder weniger von 1919 - 1928 beobachtet werden konnte. Dabei ist zweimal jährlich ein Agr.-Rezidiv aufgetreten. Erwähnenswert ist ein im Jahr 1967 von RICHTER u. STOBBE beschriebener Fall. Es handelte sich um eine 26-jährige Frau, die erstmalig 1959 wegen Agr. stationär behandelt wurde. Innerhalb von 33 Monaten sind 8 Agr.-Rezidive beobachtet worden, ein weiteres erst im Dezember 1961 nach der Entbindung eines gesunden Kindes. Ferner wurden zweimal im Jahr 1962, dreimal 1963 und dreimal im Jahr 1964 Rezidive beobachtet. Am letzten Agr.-Rezidiv, im Dezember 1964, ist sie gestorben. Während der Agr.-Schübe wurden wiederholt Leukozytenantikörper mit der Methode nach DAUSSET nachgewiesen. Dabei konnte die auslösende Ursache nicht geklärt werden.

Über einen ähnlichen Fall mit einer sich über 3 Jahre hinziehenden Beobachtungszeit und mehreren Rezidiven jährlich berichtete 1954 BAUMANN. OLDERSHAUSEN führte 1964 bei seinen 14 der 19/28 überlebenden Agr.Pat.

eine Katamnese durch. Danach machten 5/14 Pat. (35,7') mehrere Rezidive durch. Bei 4 von diesen 5 Pat. (80%) konnte das Allergen nicht ermittelt werden. 3/14 Pat. (21,4%) sind gestorben, davon 1/14 Pat. (7,1%) an Agr.-Rezidiv. Bei einem zweiten - inzwischen gestorbenen - Pat. entwickelte sich eine Leukose, die anfangs nicht bestand.

Auch GROSS, HORSTMANN, VOGEL u. ZACH (1967) hatten bei 15/53 Pat. (28,3%) ein zweites und bei 8/53 Pat. (15%) ein drittes Rezidiv beobachtet. Bereits früher wurde von BEGEMANN auf Agr.-Pat. hingewiesen, bei denen sich später eine Leukämie entwickelte. BEGEMANN (1963) verfolgte einen Fall von allergischer Agr. mit häufigen Rezidiven, bei dem sich nach 3 Jahren eine akute Leukämie entwickelte, an der der Pat. starb.

Bei den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten katamnestischen Untersuchungen wurde bei 22/70 Pat. (31,4%) ein Agr.-Rezidiv festgestellt. 17/70 Pat. (24,2%) machten ein Rezidiv und 5/70 Pat. (7,1%) mehrere Rezidive durch. Diese Zahlen stimmen in etwa mit denen der beiden zuletzt erwähnten Autoren überein. Lediglich die Pat.-Zahl mit mehreren Rezidiven liegt bei GROSS, HORSTMANN, VOGEL u. ZACH höher. Vielleicht sollte man die Tatsache berücksichtigen, daß es bei den vorliegenden katamnestischen Untersuchungen um Pat. geht, die nicht nur zum Einzugsgebiet eines Krankenhauses gehörten, sondern daß die angeschriebenen Pat. sich auf drei Länder verteilten. Wir hatten zuvor keinen ärztlichen Kontakt mit diesen Pat., und sie haben unter anderem aus diesem Grunde entweder gar nicht oder nicht vollständig geantwortet. Zum anderen wissen wir, wie mühsam und schwierig eine Anamneseerhebung sogar im Bereich des klinischen Betriebes sein kann. Nachdem man sich eingehend mit dem Pat. un-

terhalten und ausführliche Fragen gestellt hat, bleiben dennoch zunächst für uns sehr wichtige und interessante Informationen aus, die der Pat. nicht mitteilt.

Von den 22 Pat. mit Agr.-Rezidiv sind 6 gestorben - 5 von ihnen an Agr.-Rezidiv, und zwar ein Pat. 7 Monate später, eine Patientin 2 Jahre, eine Patientin 8 Jahre und eine Patientin 9 Jahre später an dem 1. Agr.-Rezidiv. Ein Pat. ist 5 Jahre nach der Ersterkrankung am 4. Agr.-Rezidiv gestorben. Bei einem Pat. wurde nach dem 1. Agr.-Rezidiv die Milz entfernt, später entwickelte sich eine Leukämie, an der er starb.

Bei 2/16 weiterhin überlebenden Pat. entwickelte sich jeweils nach dem ersten Rezidiv eine Granulozytopenie.

Von 15/48 Pat. (31,2%), die keine Agr. durchgemacht haben, sind 10 Pat. an einer uns unbekannten Ursache gestorben. Von den übrigen 5 ist ein Pat. nach einer Operation, ein Pat. an Urämie bei Schrumpfnieren, ein Pat. an einem Unfall und ein Pat. an Apoplexie gestorben. Bei einer 75-jährigen Patientin ließ sich 7 Monate nach der stationären Behandlung ein Übergang zu myeloischer Leukämie feststellen, an der sie gestorben ist.

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde ein überregional verteiltes Krankheitsmaterial von 240 überwiegend medikamentös-allergisch bedingten Agranulozytose-Fällen untersucht. Aufgabe dieser Arbeit war, die Prognose der Agranulozytose unter besonderer Berücksichtigung der Corticosteroid-Therapie zu ermitteln. Dabei konnte folgendes festgestellt werden:

- 1) Frauen waren dreimal soviel betroffen wie Männer.
- 2) Die Agranulozytose trat dreimal so häufig in akuter Verlaufsform auf als in chronischer.

Die cyclische Agranulozytose lag nur in 5 Fällen vor, wobei alle Pat. Frauen waren.

- 3) Die Letalität betrug rd. 35%.

Die Letalität bei der chronischen Verlaufsform war um 5,9% niedriger als bei der akuten Verlaufsform.

Die Letalität bei den Frauen mit der chronischen Verlaufsform war um 5,8% niedriger als bei denen mit der akuten Verlaufsform.

Die Letalität bei den Männern mit der akuten Verlaufsform war um 2,5% niedriger als bei denen mit der chronischen Verlaufsform.

- 4) Die Agranulozytose wurde vom 2. bis zum 9. Dezennium angetroffen.

5., 6. und 7. Dezennium waren am meisten betroffen.

Die Erkrankung erreichte im 6. Dezennium ihr Maximum.

Während die Agr. im jüngeren Alter mehr einen chronischen Verlauf nahm, kam sie mit zunehmendem Alter mehr in akuter und im 9. Dezennium nur noch in akuter Verlaufsform vor.

Die cyclische Agr. wurde im 3., 4., 5. und 7. Dezennium angetroffen.

- 5) Bei 210/240 Pat. (87,5%) lagen die absoluten Granulozytenzahlen unter 500/cmm im peripheren Blut.

Bei dieser Patientengruppe bestand eine enge Korrelation zwischen Sterblichkeit und absoluten Granulozytenzahlen im peripheren Blut.

- 6) Es bestand eine enge Korrelation zwischen Sterblichkeit und absoluten eosinophilen Zahlen im peripheren Blut.
- 7) Bei 208/240 Pat. (86,6%) waren keine basophilen Zellen im peripheren Blut nachzuweisen.

Die 32/240 Pat. (13,3%) mit basophilen Zellen unter 50/cmm im peripheren Blut bzw. mit Basophilie hatten mit 4/32 Pat. (12,5%) eine deutlich niedrige Letalität.

- 8) Es bestand keine Korrelation zwischen Sterblichkeit und absoluten Lymphozytenzahlen im peripheren Blut.

- 9) Die Pat. mit absoluter Monozytose hatten mit 1/15 Pat. (6,2%) eine geringe Letalität.

- 10) Eine deutliche Verminderung der Erythrozytenzahlen im peripheren Blut (unter 3,0 Mill./cmm) war bei der Anfangsuntersuchung bei 6/240 Pat. (2,5%) und nach weiteren Kontrollen bei keinem Pat. mehr festzustellen.
- 11) Eine deutliche Verminderung der Thrombozytenzahlen im peripheren Blut (unter 100.000/cmm) war bei 13/240 Pat. (5,4%) und nach weiteren Kontrollen bei nur noch 6/240 Pat. (2,5%) festzustellen.
- Eine gleichzeitige deutliche Verminderung der Erythrozyten- (unter 3,0 Mill./cmm) und Thrombozytenzahlen (unter 100.000/cmm) im peripheren Blut war bei 9/240 Pat. (3,7%) und nach weiteren Kontrollen bei 8/240 Pat. (3,3%) festzustellen.

Diese Patientengruppe hatte eine hohe Letalität. (75%).

- 12) Es bestand eine enge Korrelation zwischen Sterblichkeit und Ausprägung des Knochenmarkbefundes.

Die Pat. Gruppe mit Aplasie der Granulozytopoese hatte eine deutlich hohe (59,4%) Letalität und die mit metamyelozytär-myelozytären Mark eine deutlich niedrige (11,9%) Letalität.

- 13) In einem Fall wurde als auslösende Ursache für Agranulozytose Aescin angegeben. Unseres Wissens wurde bis jetzt Agranulozytose nach Aescin noch nicht beschrieben.

- 14) Die Letalität war ohne Corticosteroid-Therapie um 1,1% niedriger als mit zusätzlicher Corticosteroid-Therapie.

Bei der akuten Verlaufsform war die Letalität ohne Corticosteroid-

Therapie um 6% höher als mit zusätzlicher Corticosteroid-Therapie.

Bei der chronischen Verlaufsform war die Letalität ohne Corticosteroid-Therapie um 26,7% niedriger als mit zusätzlicher Corticosteroid-Therapie.

- 15) Nach Katamnese-Erhebungen waren bei 22/70 Pat. (31,4%) ein oder mehrere Agranulozytose-Rezidive und bei 48/70 Pat. (68,6%) kein Agranulozytose-Rezidiv mehr aufgetreten.

Die Letalität bei den Pat. ohne Agranulozytose-Rezidiv betrug 31,2% (15/48 Pat.).

Die Letalität bei der Pat. Gruppe mit Agranulozytose-Rezidiv betrug 27,2% (6/22 Pat.).

5/22 Pat. (22,7%) mit Agranulozytose-Rezidiv sind an der Krankheit gestorben.

Bei 1/22 Pat. (4,5%) entwickelte sich eine myeloische Leukämie, an der er starb.

Literaturverzeichnis

- ACHROYD, J.F. zitiert von S.TIERFELDER, C.MAGIS, M. SAINT-PAUL und J. DAUSSET in "Die Pyramiden-Agranulozytose", Dtsch.med.Wschr.89, 506-512, 1964
- AMBS, E.,
P. BIREN und
F.Ch. LANGE Die chronische, konstitutionelle Neutropenie mit Lymphocytose im Säuglings- und Kleinkindesalter, Z.Kinderh.91, 5-23, 1964
- ASZCIDI, L. und
V. STENSZKY Der Anti-Human-Globulin-Konsumptionstest bei verschiedenen Krankheitsbildern, Folia Haemat. (Leipzig), 80, 67-72, 1963
- BÄSSLER, R. Lebernekrosen und Steroidtherapie, Acta hepatosplen. (Stuttg.) 2, 23-33, 1962
- BAEYER, E. von Zur Arzneimittel-Agranulocytose, Klin.Wschr. 15, 1914-17, 1936
- BÁN, A. und J.KACSKÓ Erfolgreiche Behandlung einer allergischen Agranulozytose mit Prednisolon, Wien.Klin.Wschr. 73, 86-87, 1961
- BANTZ, R. Leukämieartige Zustandsbilder unter dem Bilde extremer Leukopenie, Med.Klinik 1667, 1923
- BANTZ, R. Beitrag zur Frage der "Agranulocytosis", Mün.Med.Wschr. 72, 1200-01, 1925
- BAUER, E. Bakterielle Meningitis ohne Zellvermehrung im Liquor als Komplikation einer Agranulozytose, Mschr. Ohrenheilk. 95, 163-68, 1961
- BAUER, K.,
W. GÖBEL und
U. KOFFROTH Atypisches familiäres Antikörpermangelsyndrom, Mschr. Kinderh. 115, 393-97, 1967
- BAUMANN, W. Zur chronisch rezidivierenden Agranulocytose, Arzt.Wschr. 2, 1236-38, 1954
- BEGEMANN, H. Zur Pathologie der Granulopoese, Dtsch.Med. Journ. (Berlin), 14, 314-19, 1963
- BEGEMANN, H. Klinische Hämatologie, Georg Thieme Verlag Stuttgart. 1971

- BOCK, H.E. Über die nosologische Stellung der Agranulo-
cytose, insbesondere der Amidopyrin-agranulo-
cytose, Verh.Deutsch.Ges.Inn.Med. 47, 213-19, 1935
- BOCK, H.E. Agranulozytose, Ferdinand-Enke-Verlag, Stuttg. 1946
- BOCK, H.E. Allergie und Agranulozytose,
zitiert von JÜRGENS, R. u. J. WALDENSTRÖM in
Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Blut und
Knochenmark, F.R. Schattauer-Verlag, Stuttg. 1957
- BOCK, H.E. Therapie der Agranulozytose, Deutsch.Med.Wschr.
90, 1722-25, 1965
- BOCK, H.E. und
K. WIEDE Über Agranulozytose, Aleukie, Amyelohämie und
andere Hämozytotoxikosen, Folia Haemat. (Leipzig)
42, 7-74, 1930
- BÖHM, C. Über hämatologische Nebenwirkungen des Phenyl-
butazons, Med.Klin. 59, 1276-77, 1964
- BÖHNEL, J. und
A. STACHER Parenterale Prednisolontherapie bei Blutkrank-
heiten, Wien.Med.Wschr. 113, 292-94, 1963
- BÖHNEL, J. und
A. STACHER Die Wirkung von Vitamin B₆ bei Leukopenien,
Med.Welt 11, 589-92, 1963
- BÖRNER, H. und
H.G. LENARD Über die familiäre Neutropenie,
Z. Kinderh. 96, 228-38, 1966
- BRAUN und OPHULS zitiert in "Klinische Hämatologie" von
BEGEMANN, H., Georg Thieme Verlag, Stuttg. 1971
- BRAUNSTEINER, H. Agranulozytose und Panzytopenie,
Wien.Z.Inn.Med. 35, 470-477, 1954
- BROGSITTER Über Agranulocytose, Mün.Med.Wschr. 76, 264, 1929
- DAUSSET, J. Immuno-hématologie et maladies d'auto-agression,
Schweiz.Med.Wschr. 83, 1037-42, 1953
- DAUSSET, J. und
A. NENNA zitiert nach HARTL, W. in "Der fluoreszenz-
serologische Nachweis leucocytenspezifi-
scher Antikörper", Acta haemat. 30, 288-304, 1963
- DESCHWANDEN, P. und
O. BUSCHOR Cytologische Veränderungen nach Stimulation
der Hämatopoiese, Schweiz.Med.Wschr. 96,
1232-33, 1966
- DEUSSING, R. Über diphtherieähnliche Anginen mit lymph-
atischer Reaktion, Deutsch.Med.Wschr. 44,
513-15, 1918 und 542-544, 1918

- DIEBEL, H. Formen der Agranulocytose, Folia Haemat.(Leipzig), 42, 411-33, 1933
- DÖRKEN, H. Beitrag zum Krankheitsbild der zyklischen Agranulocytose, Schweiz.Med.Wschr. 82, 1123-24, 1952
- DÖRKEN, H. Lymphosarkom-Leukämie, cyclische Agranulozytose und latente Neutropenie in einer Familie, Klin.Wschr. 32, 173-175, 1954
- DOKIADES, Th. Über chronische symptomename Agranulocytose, Klin.Wschr. 11, 419-21, 1932
- EHRMANN, R. und J. FREUSS Über Leukopenie und Schrumpfen der Granulozyten bei Sepsis ("Agranulocytose"), Klin.Wschr. 4, 267-68, 1925
- EISLER, B. Zur Kausalgenese der Agranulocytose, Klin.Wschr. 16, 788-89, 1937
- ELKELES, A. Beitrag zu dem Krankheitsbild der "Angina agranulocytotica", Med.Klin. 46, 1614-16, 1924
- ELTZ, E. und BRAUN, W. Beitrag zum Krankheitsbild der chronischen Granulozytopenie im Kindesalter, Kinderärztl.Prax. 27, 593-97, 1959
- FILEHNE, W. Über das Pyramidon, ein Antipyridinderivat, Berl.Klin.Wschr. 33, 1061-63, 1896
- FLEISCHACKER, H. Die Bedeutung von Leukozytenantikörpern für das Entstehen von Granulozytopenien, Wien.Med.Wschr. 105, 770-72, 1955
- FLEISCHACKER, H. Allergische Blutkrankheiten, Wien.Klin.Wschr. 75, 77-80, 1963
- FLEISCHACKER, H. Therapie der Granulozytopenien, Deutsch. Med.Journ. 16, 520-23, 1965
- FÖRSTER, O. Über die pathogene Bedeutung von Antigen-Antikörpern-Komplexen, Wien.Klin.Wschr. 80, 297-302, 1968
- FRANKE, O. Über rezidivierende Agranulozytose, Folia Haemat. (Leipzig) 40, 419-26, 1930
- FRENGER, W., F. SCHEIFFARTH und Th. SCHRICKEK Zur Frage des Vorkommens sog. Antileukocyten-Antikörper bei Agranulocytose, Aerztl.Wschr. 10, 1080-83, 1955

- FRIEDENHEIM, U. Über Angina agranulocytotica, Med.Klin, 19, 1357-59, 1923
- GILDLINGER, E. Über einen Fall von Sepsis mit schwerer Funktionsstörung des hämatopoetischen Apparates, Med.Klin. 31, 1073-76, 1924
- GROSS, R. und BOCK, H.E. Erkrankungen der Leukopoese (Leukozytopathien) und des Retikulo-Histiozytären Systems, Klin. Gegenw. 10, 567-643, 1962
- GROSS, R., H. HORSTLMANN, J. VOGEL und J.ZACH Zur Epidemiologie und Klinik der medikamentös-allergischen Agranulocytose, Med. Welt 31, 1767-79, 1967
- GROSS, R. Immunhämatologie, F.R. Schatauer Verlag, Stuttg. New York 1970
- GSELL, C. und H.R. MARTI Knochenmarkaplasie durch Chloramphenicol, Med. Klin. 60, 998-1000, 1965
- GSELL, C. und W. MÜLLER Parenterale Pyramidon-Pyrazolidin-Therapie von Rheumatismus und Infekten mittels Ingapyrin, Schweiz.Med.Wschr. 80, 310-16, 1950
- HÄFNER, H. und I. KUTSCHER Komplikationen der klinischen Behandlung mit Psychopharmaka, Aerzt. Forsch. (62 ref.) 18, 18-36, 1964
- HALBERKANN, J. und F. FRETWURST Die Stoffwechselprodukte des Pyramidons und verwandter Verbindungen beim Menschen, Z. Physiol.Chem. 285, 97-127, 1950
- HALLERMANN, W. Ein Beitrag zur Frage der Agranulozytose, Folia Haemat. (Leipzig) 42, 1-6, 1930
- HARTL, W. Zur Technik des Leukozyten-Agglutinationstestes, Acta Haematol. 28, 273-82, 1962
- HARTL, W. Der Fluoreszenzserologische Nachweis Leukocyten-spezifischer Antikörper, Acta Haematol. 30, 288-304, 1963
- HARTL, W. Möglichkeiten einer immunhämatologischen Sero-diagnostik der medikamentös-allergischen Agranulozytose (Morbus Schultz), Deutsch.Med.Wschr. (96 ref) 89, 81-87, 1964
- HARTL, W. Drug Allergic Agranulocytosis (Schultz Disease), Seminars in Hematology, Vol. 2, No. 4, 313-37, 1965

- HARTL, W. Zur Serodiagnose der Arzneimittel-allergischen Agranulozytose, Arch.Klin.Med. 212, 191-215, 1966
- HARTL, W. und J. RÜDRICH Agranulozytose bei infektiöser Mononukleose, Med. Welt 2, 143-48, 1967
- HARTL, W. Tierexperimentelle Untersuchungen zur medikamentös-allergischen Agranulozytose Schultz, Z.Ges.Exp.Med. 142, 297-333, 1967
- HARTL, W. und E. GENTH Serunkomplementspiegel und Immunglobulinkonzentrationen bei arzneimittelallergischer Agranulozytose Schultz, Klin.Wschr. 47, 30-36, 1969
- HARTWICH, A. Das Krankheitsbild der Agranulozytose, Ergebn.Inn.Med.Kinderh. 41, 202-56, 1931
- HAUSMANN, K. Verlauf und Therapie der Sekundärinfektion bei Patienten mit schwerer Granulozytopenie oder Hypogammaglobulinämie, Folia Haemat (Frankfurt) 6, 300-302, 1961
- HAUSWALDT, Ch., W. HUNSTEIN und E. PERINGS Amidopyrin-Agranulozytose mit gleichzeitiger Erythroblastopenie, Deutsch.Med.Wschr. 91, 1832-36, 1966
- HEILMEYER, L. und H. BEGEMANN "Blut und Blutkrankheiten" in Handbuch der inneren Medizin, Band II, 4. Aufl., Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1951
- HELBIG, W. Prophylaxe und metaphylaktische Aufgaben bei der ambulanten Behandlung von Blutkranken, Ber.Sekt. Inn.Med. 96-99, 1964
- HENNEMANN, H.H. Aktuelle Fragen enzymopenisch und allergisch bedingter Arzneimittelwirkungen auf das Blut, Ther.d.Gegenw. 102, 1112-24, 1963
- HERMANN, B. Agranulozytose bei Mutter und Tochter (Beitrag zu der durch Pneumokokkeninfektion bedingten Immunoagranulozytose, Zschr.inn.Med. 17, 310-20, 1962
- HITZIG, W.H. Familiäre Neutropenie mit dominantem Erbgang und Hypergammaglobulinämie, Helv.Med.Acta 26, 779-84, 1959
- HITZIG, W.H. Menschliche Immunsysteme und ihre Störungen, Blut (173 ref.) Band IX, 455-70, 1963
- HOFMANN, H. Zur Kenntnis der Agranulozytose, Z.Ärztl.Fortbild. (Jena) 55, 545-553, 1961
- HOPPE, I. Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf Granulopoese und Thrombopoese, Med.Klin. 62, 81-87 (17 ref.), 1967

- HORST-LEYER, H.
und H. ZIMMACK Blutuntersuchungen nach intrakavitärer Gabe
von Au¹⁹⁸, Radiobiol.Radiother.6, 595-99, 1965
- HUBER, J. Irigaprin-Agranulocytosen, Schweiz.Med.Wschr.
91, 905-08, 1961
- HUBER, F.B. Ein weiterer Fall von Agranulocytose nach
Chloramphenicolmedikation, Schweiz.Med.Wschr.
94, 1629-34, 1964
- KÄLLMERER Über Agranulocytose (Diskussionsbeitrag),
Mün.Med.Wschr. 76, 264, 1929
- KETTNER, W. Agranulozytose, Thrombozytopenie und Cholestase
als initiale Karbutamidnebenwirkung mit töd-
lichem Ausgang, Zschr.inn.Med. 25, 172-74, 1970
- KILIAN, P.,
H. MARTIN und
W. SPIELMANN Protrahiert verlaufende Arzneimittel-Agranulozytose,
Deutsch.Med.Wschr. 83, 1055-57, 1958
- KLEIN, P. und
P. BURKHOLDER Ein Verfahren zur fluoreszenzoptischen Darstellung
der Komplementbindung und seine Anwendung zur
histo-immunologischen Untersuchung der experi-
mentellen Nierenanaphylaxie,
Deutsch.Med.Wschr. 84, 2001-04, 1959
- KOCH, Fr.,
H.E. SCHULTZE und
G. SCHWICK Über angeborene Defekte humoraler und cellulärer
Abwehr, Antikörpermangelsyndrom-Plasmocytopenie,
Lymphocytopenie, Neutrocytopenie,
Z.Kinderheilk. 85, 227-54, 1961
- KOCH, Fr. und
G. SCHWICK Chronische Neutrocytopenie und Dysproteinämie,
Klin.Wschr. 43, 335-36, 1965
- KOLTAY, M,
E.DUX, R.BACKHAUSZ
und L. MOLNAR Immunologische und hämatologische Untersuchungen
bei mit wiederkehrender Agranulocytose einherge-
hender Agammaglobulinämie,
Helv.Paediat.Acta 15, 280-98, 1960
- KRACKE, R.R. zitiert von PETRIDES, P. in "Pathogenetische
Bedeutung der Allergie für Blut- und Knochen-
marksschäden"
Ergebn.Inn.Med. (N.F.) 4, 195-256, 1953
- KREPLER, P.,
C. STEFFEN und
I. PECKER und
R. TIMPL Klinische, serologische und immunchemische Beob-
achtungen und Untersuchungen bei einem Fall von
A- γ -globulinämischem Antikörpermangelsyndrom mit
Agranulozytose, Wien.Klin.Wschr. 77, 145-49, 1965

- KRÜSKELFER, H.L. Kaliumperchlorat als Ursache von Leukopenie, Agranulozytose und aplastischer Anämie, Deutsch.Med.Wschr. 87, 1427-31, 1962
- KRUG, K. Untersuchungen über den Einfluß von 4-Chlortestosteronacetat auf die Blutbildung bei cytopenischen Zuständen und Osteomyelofibrose, Verh.Deutsch.Ges.Inn.Med. 71, 737-41, 1965
- LAUTER, D. Zur Frage der mit Agranulozytose einhergehenden Fälle von septischer Angina, Med.Klin. 20, 1324-26, 1924
- LEON, A. Über gangränisierende Prozesse mit Defekt des Granulocytensystems ("Agranulocytosen"), Deutsch.Arch.f.Klin.Med. 143, 118-28, 1924
- LÖFFLER, W. und C. MAIER Über einen Fall von Feltyschem Syndrom mit cyclischer Agranulocytose, Cardiologia 12, 195-210, 1947
- LUKACS, K., M. FÖLDVARI und J. RCHOSKA Analyse der gleichzeitigen Manifestation der granulozytopenischen und der antidiabetogenen Wirkung auf Grund von bei Zuckerkranken ausgeführten Untersuchungen mit SU-4885-Metopiron (CIBA), Deutsch.Z.Verdaauungskrkh. 25, 64-69, 1965
- MADISON, F.W. und Th.L. SQUIER zitiert von PETRIDES in "Die Pathogenetische Bedeutung der Allergie für Blut-und Knochenmarkschäden", Ergebn.Inn.Med. (N.F.) 4, 195-256, 1953
- MARCHAND, F. Über ungewöhnlich starke Lymphocytose im Anschluß an Infektionen, Deutsch.Arch.Klin.Med. 110, 359-72, 1913
- MEURET, G. und T.M. FLIEDNER Zellkinetik der Granulopoese und des Neutrophilensystems bei einem Fall von zyklischer Neutropenie, Acta haemat. 43, 48-63, 1970
- MEY, U. und G.VOGEL Immunhämatologische Beobachtungen bei medikamentös-allergischer Agranulozytose, Blut 11, 290-93, 1965
- MEY, U. Der Nachweis von Leukozyten-Antikörpern bei der medikamentös-allergischen Agranulozytose, Allergie u. Asthma 12, 299-303 (Leipzig), 1966
- MEY, U., H.SCHIECHEL und G. VOGEL zitiert von MEY, U. in "Der Nachweis von Leukozyten-Antikörpern bei der medikamentös-allergischen Agranulozytose", Allergie u. Asthma 12, 299-303, 1966

- MILSCHER, P. Immunchämatalogie der Thrombocyten und Leukocyten, Ergebn. Inn. Med. Kinderh. 7, 170-243, 1956
- MINNIGERODE, E. Bilder zur Differentialdiagnose innerer Erkrankungen XXIV, Med. Welt 49, 2495-6, 1963
- MOESCHLIN, S. und K. WAGLER Leukocytenagglutinine als Ursache von Agranulocytosen (Pyramidon usw.), Schweiz. Med. Wschr. 82, 1104-06, 1952
- MOESCHLIN, S. Bestimmung von Leukozyten-Agglutininen, Med. Klin. 49, 1978, 1954
- MOESCHLIN, S. u. R. LORENO Pyramidon-Agranulocytose mit Agglutininen für art-eigene und artfremde Leukocyten, Klin. Wschr. 32, 799-802, 1954
- MOESCHLIN, S. Exogen bedingte toxische Veränderungen des Knochenmarks, Schweiz. Med. Wschr. 92, 1623-31, 1962
- MOESCHLIN, S. "Therapie-Fibel", 3. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart. 1969
- MÜLLER, W. Zur Pathogenese der Arzneimittlagranulocytose, Acta Haematol. 12, 304-21, 1954
- MÜLLER, W. Leukozytäre Antikörper, Deutsch. Med. Wschr. 83, 291-93, 1958
- MÜLLER, W. und J. WEINREICH Die klinische Bedeutung des Nachweises von Leukozytenagglutininen, Folia Haematol. (N.F.) 4, 313-23, 1960
- NAEGELI, O. Die akuten Blutkrankheiten, Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med. 47, 192-98, 1935
- NEUBAUER, St. Zur Frage der Häufigkeit 5,5-Diäthyl-2-thiobarbitursäurebedingter Agranulozytose, Wien. Klin. Wschr. 71, 368-72, 1959
- NIEKAU, B. Agranulocytose nach längerem Gebrauch pyramidonhaltiger Arzneimittel, Verh. Deutsch. Inn. Med. 47, 219-27, 1935
- NITZSCHNER, H. Agranulozytose als Folge einer allergischen Kreuzreaktion von Prokain-Penizillin und Meprobumat, Deutsch. Gesundh. 22, 565-69, 1967
- OLBING, H. Angeborene, permanente Agranulocytose mit Antikörpermangelsyndrom, Z. Kinderh. 90, 28-35, 1964
- OLDERSHAUSEN, H.F. von und K. WIEK Zur Klinik der Agranulozytose, Med. Klin. 59, 50-55, 1964

- OVERKAMP, H. Heilung einer zytostatisch bedingten Agranulo-
zytose nach intrasternaler Applikation von
Larkpunktat, Folia Haematol. (Frankfurt) 6, 294-99, 1961
- PETRIDES, P. Die pathogenetische Bedeutung der Allergie für
Blut- und Knochenmarkschäden,
Ergebn. Inn. Med. (N.F.) 4, 195-256, 1953
- PETRI, E. Über schwere Veränderungen des gesamten Verdauungs-
traktes bei der sogenannten Agranulozytose,
Deutsch. Med. Wschr. 50, 1017-18, 1924
- PLUM, P. Agranulocytose und Amidopyrin, experimentell
beleuchtet, Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med. 47, 208-13, 1935
- PRIBILLA, W. Differentialdiagnose der Leukämien,
Deutsch. Med. J. 18, 568-73, 1967
- RAISP, I.,
S. MASLE und
J. SIMONITI Die Knochenmarkstransplantation bei Regenerations-
störungen des Blutes, Wien. Z. Inn. Med. 45, 142-55, 1964
- RASKA, B. Beitrag zur genetisch bedingten Agranulozytose
im Kindesalter, Ann. Paediat. (Basel, 203, 137-44, 1964
- RICHTER, R. und
H. STOBBE Über zyklische und rezidivierende Agranulozytose,
Deutsch. Gesundh. 22, 1345-49, 1967
- ROHR, K. Blut- und Knochenmarksmorphologie der Agranu-
locytosen, Folia Haematol. (Leipzig) 55, 305-67, 1936
- ROHR, K. Das menschliche Knochenmark, Georg Thieme Verlag,
Stuttgart. 1961
- SAATHOFF, J. und
H. KÜSEL Leukocytenagglutination bei Pyramidonagranulo-
cytose, Lupus erythematosus und einem chro-
nischen Rheumatismus, Deutsch. Arch. Klin. Med. 201,
229-41, 1954
- SCHEIFFARTH, F.,
W. FRENGER und
Th. SCHIRICKER Hämocytoologische Untersuchungen bei arzneimittel-
allergischen Reaktionen,
Folia Haematol. (N.F.) 1, 208-18, 1957
- SCHILLING, V. Diskussionsvortrag zum Thema der Agranulozytose,
Verh. Deutsch. Ges. Inn. Med. 47, 198, 1935
- SCHILLING, V. Versuche mit Pyramidon, Luminal und ähnlichen
Mitteln zur Nachprüfung der Agranulocytosefrage,
Med. Welt 2, 1808-09, 1935
- SCHMID, W. und
S. MOESCHLIN Physikalisch-chemische und serologische Unter-
suchungen von Antileukocytenserum,
Aerztl. Forsch. 8, 229-32, 1954

- SCHULTEN, H. Lehrbuch der klinischen Hämatologie,
5. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttg., 1953
- SCHULTEN, H. Über Agranulozytose, Mün.Med.Wschr. 99, 1280-83, 1957
- SCHULTZ, W. Gangräneszierende Prozesse und Defekt des Granulozytensystems, Deutsch.Med.Wschr. 48, 1495-6, 1922
- SCHULTZ, W. und
L. JAKOBOWITZ Die Agranulozytose, Med.Klin. 21, 1642-45, 1925
- SCHULTZ, W. Akute Erkrankungen des myeloischen Systems,
Verh.Deutsch.Ges.Inn.Med. 47, 179-92, 1935
- SCHWARZ, E. zitiert von TÜRK in "Septische Erkrankungen bei
Ver kümmerung des Granulozytensystems,
Wien.Klin.Wschr. 3, 157-62, 1907
- SENN, J. Ein Fall von agranulocytärer maligner Reticulose,
Schweiz.Med.Wschr. 24, 26-27, 1964
- SODOMANN, C.P. Was ist gesichert in der Therapie der hämato-
logischen Erkrankungen? II. Anämien, myelopro-
liferative Erkrankungen, Pannmyelopathie und
Agranulocytose, Internist (Berlin) 11, 449-53, 1970
- STAMM, O.,
R. SIEBLMANN,
R. BIGLER und
R. FLURY Connatale Agranulocytose,
Gynaecologia (Basel) 159, 266-76, 1965
- STEFFEN, C. und
H. SCHINDLER Bericht über die Verwendung des Antihumanglobulin-
Ablenkungsversuches für den Nachweis eines Anti-
leukozyten-Antikörpers bei Agranulozytosen,
Mün.Med.Wschr. 97, 469-71, 1955
- STEFFEN, C. und
M. ROSAK Qualitative und quantitative Untersuchung isolier-
ter inkompletter Thrombozyten- bzw. Leukozyten-
Autoantikörper, Wien.Z.Inn.Med. 40, 41-52, 1959
- STEJSKAL, J. Zyklische Neutropenie, Mschr.Kinderh. 115, 419-21, 1967
- STEURER, G. Agranulozytose nach Behandlung mit Methyl-
merkaptimidazol, Med.Klin. 59, 1944-46, 1964
- STICH, W. und
St. TRIERFELDER Die Therapie der Agranulozytose,
Therapie d.Gegenwart 106, 1083-86, 1967
- STRAESSLE, R. u.
P. MIESCHER Experimentelle Studien über den Mechanismus der
Leukocytenschädigung durch Antigen-Antikörper-
Reaktionen, Schweiz.Med.Wschr. 86, 1461-64, 1956

- STREITHMAN, B. Hauterscheinungen bei Agranulocytosen, Z.Haut Geschlechtskr. 34, I-VI, 1963
- STURSBERG, H. Zur Differentialdiagnose zwischen akuter Leukämie und Sepsis mit besonderer Berücksichtigung der "Sepsis bei Verkümmerng des Granulocytensystems", Med.Klin.8, 520-23, 1912
- THIELE, H.G. und H. FRENZEL Immunoglobulin-Mangelsyndrom und Agranulocytose bei Thymom, Schweiz.Med.Wschr. 27, 1606-11, 1967
- THIERFELDER, S., C.MAGIS, M.SAINT-PAUL und J. DAUSSET Die Pyramidon-Agranulozytose, Deutsch.Med.Wschr. 89, 506-12, 1964
- THIERFELDER, S., M.EULITZ u.M.L.KARL Immunologische Studien an einem Pyramidon-Leukocytenantikörper, Klin.Wschr.45, 78-83, 1967
- TISCHENDORF, W. Agranulozytose und Arzneimittel, Landarzt 41, 1023-25, 1965
- TÜRK, W. Septische Erkrankungen bei Verkümmerng des Granulozytensystems, Wien.Klin.Wschr.3, 157-62, 1907
- TÜRK, W. Referat, Wien.Klin.Wschr. 58, 1764, 1908
- UEHLINGER, E. Tuberkulose und Mykose, Schweiz.Z.Tuberk.16, 347-59, 1959
- VAHLQUIST, B. und J. VERNEHOLT Agranulozytose im Kindesalter, Z.Kinderh. 96, 106-125, 1966
- VELDHUIJZEN, B.J. Cyclische neutropenie, Nederl.T.Geneesk. 112, 657-60, 1968
- VOSS, J., A.GATHOF, H.MARTIN und W.SPIELMANN Über einen Fall von Pyramidon-Agranulozytose mit ungewöhnlich langer Latenzzeit nach der medikamentösen Belastung, Klin.Wschr.34, 814-17, 1956
- DE VRIES, S.I., Jr. zitiert von HEILMEYER u.BEGEMANN in "Blut und Blutkrankheiten, Handbuch der inneren Medizin, 4.Aufl., Band II, Springer Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1951
- WENDT, F., C.KAPPLER, K. BURCKHARDT und A. BOHLE Auslösbarkeit der generalisierten Sanarelli-Schwartzmann-Reaktion trotz extremer Granulocytopenie infolge Stickstofflost, Verh.Deutsch.Ges.Inn.Med. 73, 361-65, 1967

- WICK, A.

Zur Prognose und Therapie der Agranulocytose,
Schweiz.Med.Wschr. 93, 357-66, 1963

RITTE, S,
TH. SCHRICKER und
W. MAURER

Die Behandlung der zytostatisch bedingten hämato-
logischen Nebenwirkungen durch Knochenmarks-
transfusion, Mün.Med.Wschr. 102, 1251-53, 1960

Für die freundliche Überlassung des Themas, für seinen wertvollen Rat und seine jederzeit bereitwillig gewährte Unterstützung möchte ich Herrn Professor Dr. H. B e g e m a n n meinen herzlichen Dank aussprechen.

Für die Zurverfügungstellung der Krankenunterlagen in den erwähnten Medizinischen Kliniken bzw. Abteilungen möchte ich mich bedanken.

Lebenslauf

Am 30. März 1933 wurde ich, Necib K h a f f a f, als Sohn des Kaufmanns Ibrahim Khaffaf und seiner Ehefrau Fatma, geborene Mustafa, in Suleimanye/irakisch-Kurdistan, geboren.

Nach Besuch der Volksschule in Suleimanye absolvierte ich die Oberschule in Baghdad und beendete die Schulzeit mit dem Abitur im Jahr 1954.

1955 begann ich mein Medizinstudium in Istanbul/Türkei. Da ich mich offen für die Belange meines kurdischen Volkes einsetzte, und das weder von der irakischen noch von der türkischen Regierung begrüßt wurde, habe ich Ende 1957 die Türkei verlassen müssen und begann erneut mit dem Sommersemester 1958 mein Medizinstudium in München. Das Physikum legte ich im Februar 1961 in Erlangen ab. Nach einigen Semestern auch in Erlangen und Düsseldorf legte ich im Juni 1965 mein Staatsexamen in der Medizinischen Fakultät in Freiburg i.Br. ab. Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich in Krankenhäusern in Nürnberg, Kleve und Bedburg/Hau. Die Approbation erhielt ich im Januar 1968.

Bis September 1968 arbeitete ich auf der gynäkologischen Abteilung des St.Antonius-Hospitals Kleve und begann am 1. Oktober 1968 die urologische Facharztweiterbildung am Robert-Koch-Krankenhaus des Landkreises Hannover in Gehrden. Dort war ich bis zum 30. September 1971 tätig. Am 1. Oktober 1971 trat ich die Oberarztstelle auf der Urologischen Abteilung des Hamburgischen Seehospitals der Nordheim-Stiftung in Cuxhaven-Sehlenburg an. Im November 1972 erhielt ich die Anerkennung als Facharzt für Urologie.

